

LOJUXTA[®]
Mesilato de lomitapida

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Cápsula dura
5 mg, 10 mg e 20 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LOJUXTA[®]

mesilato de lomitapida

APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras com 5 mg, 10 mg ou 20 mg de lomitapida em frasco plástico com 28 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula laranja/laranja de 5,0 mg contém:

lomitapida5,0 mg (corresponde a 5,69 mg de mesilato de lomitapida)

excipientes.....q.s.p.....1 cápsula

excipientes: amido pregelatinizado, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, gelatina*, dióxido de titânio*, óxido de ferro vermelho*, goma-laca**, óxido de ferro preto** e propilenoglicol**.

Cada cápsula laranja/branca de 10,0 mg contém:

lomitapida..... 10,0 mg (corresponde a 11,39 mg de mesilato de lomitapida)

excipientesq.s.p.....1 cápsula

excipientes: amido pregelatinizado, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, gelatina*, dióxido de titânio*, óxido de ferro vermelho*, goma-laca**, óxido de ferro preto** e propilenoglicol**.

Cada cápsula branca/branca de 20,0 mg contém:

lomitapida..... 20,0 mg (corresponde a 22,77 mg de mesilato de lomitapida)

excipientesq.s.p.....1 cápsula

excipientes: amido pregelatinizado, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, gelatina*, dióxido de titânio*, goma-laca**, óxido de ferro preto** e propilenoglicol**.

* Composição da cápsula

** Composição da tinta de impressão

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES:

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) é indicado como adjuvante a uma dieta de baixo teor de lipídeos e outros tratamentos hipolipemiantes, com ou sem aférese de lipoproteína de

baixa densidade (LDL), para reduzir o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo). A confirmação genética de HFHo deve ser obtida sempre que possível. Outras formas de hiperlipoproteinemia primária e causas secundárias de hipercolesterolemia (por exemplo, síndrome nefrótica, hipotireoidismo) devem ser excluídas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

A segurança e a eficácia de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) como adjuvante a uma dieta de baixo teor de lipídeos e outros tratamentos hipolipemiantes, incluindo aférese de LDL quando disponível, foram avaliadas em um estudo multinacional de 78 semanas, de segmento único e aberto que envolveu 29 adultos com HFHo. O diagnóstico de HFHo foi definido pela presença de pelo menos um dos seguintes critérios clínicos: (1) mutação(ões) funcional(is) documentada(s) em ambos os alelos do receptor de LDL ou nos alelos conhecidos por afetar a funcionalidade do receptor de LDL, ou (2) atividade do receptor de LDL em fibroblastos cutâneos <20% normal, ou (3) colesterol total (CT) não tratado >500 mg/dL e triglicérides (TG) <300 mg/dL e ambos os pais com CT não tratado documentado >250 mg/dL.

Entre os 29 pacientes incluídos, a idade média era de 30,7 anos (faixa de 18 a 55 anos), 16 (55%) eram homens e a maioria (86%) era caucasiana. O índice de massa corporal (IMC) médio era de 25,8 kg/m², com quatro pacientes atendendo aos critérios de IMC para obesidade; um paciente apresentava diabetes tipo 2. Tratamentos redutores de lipídios concomitantes no período basal incluíram um ou mais dos seguintes: estatinas (93%), ezetimiba (76%), ácido nicotínico (10%), sequestrante de ácidos biliares (3%) e fibrato (3%); 18 pacientes (62%) estavam sendo submetidos a aférese.

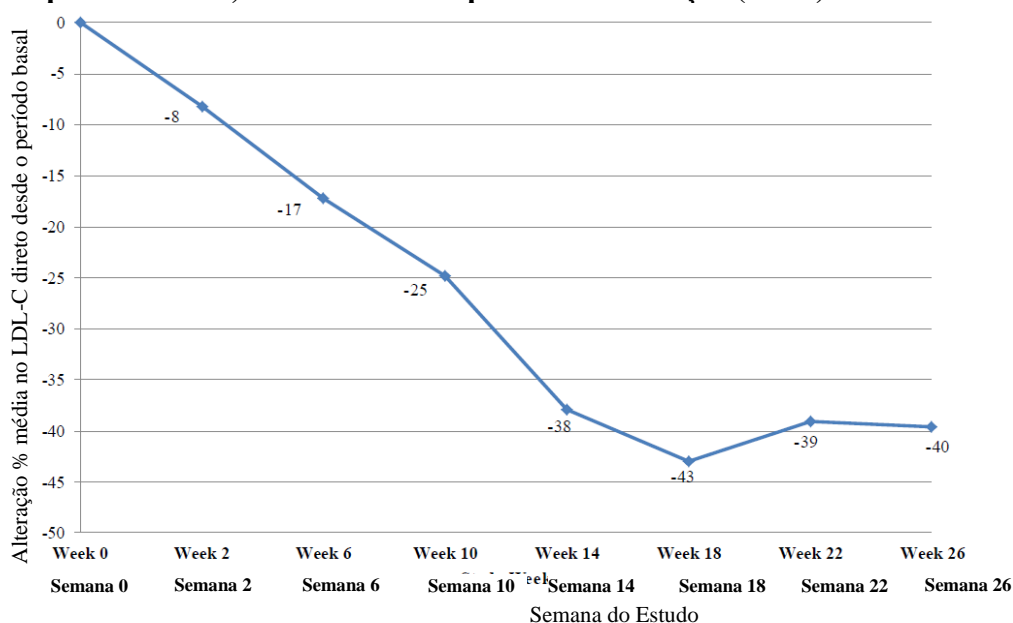
Após um período inicial para estabilizar os tratamentos redutores de lipídios, incluindo o estabelecimento de um esquema de aférese de LDL, se aplicável, LOJUXTA (mesilato de lomitapida) foi iniciado a 5 mg ao dia e titulado até doses diárias de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 60 mg nas semanas 2, 6, 10 e 14, respectivamente, com base na tolerabilidade e níveis aceitáveis de transaminases. Os pacientes foram instruídos a manter uma dieta de baixo teor lipídico (<20% calorias provenientes de gordura) e a tomar suplementos alimentares que fornecessem aproximadamente 400 unidades internacionais de vitamina E, 210 mg de ácido alfa-linolênico (ALA), 200 mg de ácido linoleico, 110 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA) e 80 mg de ácido docosaexaenoico (DHA) ao dia. Após a eficácia ser avaliada na Semana 26, os pacientes permaneceram com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) por mais 52 semanas para avaliar a segurança a longo prazo. Durante esta fase de segurança, a dose de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) não foi aumentada acima da dose máxima tolerada de cada paciente estabelecida durante a fase de eficácia, mas alterações nos tratamentos hipolipemiantes foram permitidas.

No estudo de HFHo, vinte e três (79%) pacientes concluíram os parâmetros de eficácia na Semana 26, e todos avançaram para concluir 78 semanas de tratamento. Eventos adversos contribuíram para a descontinuação prematura de quatro pacientes (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). As doses máximas toleradas durante o período de eficácia

foram de 5 mg em 3 pacientes (10%), 10 mg em 2 pacientes (7%), 20 mg em 6 pacientes (21%), 40 mg em 7 pacientes (24%) e 60 mg em 10 pacientes (34%).

O objetivo principal de eficácia do estudo foi a alteração percentual no LDL-C do período basal até a Semana 26. Na Semana 26, as alterações percentuais média e mediana no LDL-C desde o período basal foram de 40% ($p < 0,001$ do teste t pareado) e 50%, respectivamente, com base na população com intenção de tratamento e o uso da última observação realizada (LOCF) para pacientes que descontinuaram prematuramente. A alteração percentual média no LDL-C do período basal até a Semana 26 utilizando a LOCF para cada avaliação é mostrada na Figura 1.

Figura 1: Alterações percentuais médias de LDL-C no estudo de eficácia principal UP1002/AEGR-733-005, desde o período basal até a semana 26 (objetivo principal de eficácia) usando a LOCF para cada avaliação (N=29)



Alterações nos lipídios e lipoproteínas durante a Semana 26 e Semana 78 do tratamento são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Valores absolutos e alterações percentuais desde o período basal até as Semanas 26 e 78 nos lipídios e lipoproteínas (estudo de eficácia principal UP1002/AEGR-733-005)

Parâmetro	Período Basal	Semana 26/LOCF (N=29)			Semana 78 (N=23)		
	Média (DP)	Média (DP)	Alteração %	Valor de p ^b	Média (DP)	Alteração %	Valor de p ^b
Colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), direto (mg/dL)	336 (114)	190 (104)	-40	<0,001	210 (132)	-38	<0,001
Colesterol total (CT) (mg/dL)	430 (135)	258 (118)	-36	<0,001	281 (149)	-35	<0,001
Apolipoproteína B (apo B) (mg/dL)	259 (80)	148 (74)	-39	<0,001	151 (89)	-43	<0,001
Triglicérides (TG) (mg/dL) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Colesterol da lipoproteína de não-alta densidade (não-HDL-C) (mg/dL)	386 (132)	217 (113)	-40	<0,001	239 (146)	-39	<0,001
Colesterol de muito baixa densidade (VLDL-C) (mg/dL)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteína (a) (Lp(a)) (nmol/L) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	<0,842
Colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (mg/dL)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Valores referente a mediana para TG e Lp(a). Valor de p baseado na alteração percentual média.

^b Valor de p relativo à alteração percentual média a partir do basal com base no teste-t pareado

Tanto na Semana 26 como na Semana 78, houve reduções no LDL-C, CT, Apo-B, TG, não-HDL-C e VLDL-C. Os níveis de HDL-C apresentaram tendência de redução na Semana 26 e retorno aos níveis basais na Semana 78.

Os efeitos de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular não foram determinados.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) liga-se diretamente à proteína de transferência microsossomal de triglicerídeos (MTP) e a inibe. Esta proteína encontra-se na luz do retículo endoplasmático e desempenha função importante na formação de lipoproteínas que contém apo B. A inibição da MTP limita a formação de lipoproteínas contendo apo-B nos enterócitos e hepatócitos, o que reduz a síntese de quilomícrons e VLDL. A redução da síntese de VLDL leva a níveis reduzidos de LDL-C no plasma.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos no intervalo QT

Em uma concentração 23 vezes a C_{max} da dose máxima recomendada, lomitapida não prolonga o intervalo QTc a uma extensão clinicamente relevante.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Mediante a administração oral de uma dose única de 60 mg de LOJUXTA (mesilato de lomitapida), o t_{max} de lomitapida ocorre entre 4 – 8 horas em voluntários saudáveis. A biodisponibilidade absoluta de lomitapida é de aproximadamente 7%. A absorção não é limitada pela penetração da substância ativa através da barreira intestinal, mas é predominantemente influenciada por um acentuado efeito de primeira passagem. A farmacocinética de lomitapida é aproximadamente proporcional à dose para doses orais únicas na faixa terapêutica. Doses superiores a 60 mg sugeriram uma tendência à não-linearidade e não são recomendadas. A variabilidade individual na AUC de lomitapida foi de aproximadamente 50%.

No estado de equilíbrio a acumulação de lomitapida foi de 2,7 a 25 mg e de 3,9 a 50 mg. A administração com alimento pode aumentar a exposição à lomitapida. Em um estudo para avaliar o efeito da alimentação na farmacocinética da lomitapida, a C_{max} e a AUC apresentaram aumento após o consumo de dieta com alto teor de lipídeos (77% e 58%, respectivamente) ou de dieta com baixa quantidade de gordura (70% e 28%, respectivamente).

Distribuição

O volume de distribuição médio de lomitapida no estado de equilíbrio é de 985-1292 litros. Lomitapida é 99,8% ligada às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

A lomitapida é metabolizada extensivamente pelo fígado. As vias metabólicas incluem oxidação, N-desalquilação oxidativa, conjugação de glicuronídeos e abertura do anel de piperidina. O citocromo P450 (CYP) 3A4 metaboliza lomitapida em seus principais metabólitos, M1 e M3, conforme detectado no plasma. A via de N-desalquilação oxidativa quebra a molécula de lomitapida em M1 e M3. M1 é a metade que retém o anel de piperidina, enquanto M3 retém o restante da molécula de lomitapida *in vitro*. As isoformas CYPs 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 e 2C19 estão envolvidas em menor extensão e as isoformas 2D6 e 2C9 não estão envolvidas no metabolismo da lomitapida. M1 e M3 não inibem a atividade da proteína de transferência microsomal de triglicerídeos (MTP) *in vitro*.

Eliminação

Em um estudo de farmacocinética com isótopos radioativos, uma média de 59,5% da dose foi excretada nas fezes e 33,4% da dose foi excretada na urina. Em outro estudo de farmacocinética, uma média de 52,9% da dose foi excretada nas fezes e 35,1% da dose foi excretada na urina. Aproximadamente 33% da radioatividade foi excretada na urina como metabólitos. A lomitapida não foi detectável em amostras de urina. M1 é o principal metabólito urinário. Lomitapida é o principal componente nas fezes. A meia-vida terminal média de lomitapida é de 39,7 horas.

Características nas populações de pacientes especiais

Idade e sexo

Não houve efeito clinicamente relevante da idade (18-64 anos) ou do sexo na farmacocinética da lomitapida.

Etnia

Ajuste de dose não é requerido para pacientes latinos ou caucasianos. Não há informações suficientes para determinar se a lomitapida requer ajuste de dose em outras etnias. Entretanto, uma vez que as doses são tituladas de maneira escalonada, de acordo com a tolerabilidade e segurança individuais do paciente, o ajuste de dose com base na etnia não é recomendado.

Insuficiência hepática

Um estudo aberto de dose única foi conduzido para avaliar a farmacocinética de 60 mg de lomitapida em voluntários saudáveis com função hepática normal em comparação com pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) e moderada (Child-Pugh B). Em pacientes com insuficiência hepática moderada, a AUC e C_{max} de lomitapida foram 164% e 361% maiores, respectivamente, em comparação com voluntários saudáveis. Em pacientes com insuficiência hepática leve, a AUC e C_{max} de lomitapida foram 47% e 4% maiores, respectivamente, em comparação com voluntários saudáveis. Lomitapida não

foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (escore Child-Pugh de 10-15; vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Insuficiência renal

Um estudo aberto de dose única foi conduzido para avaliar a farmacocinética de 60 mg de lomitapida em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise, em comparação com voluntários saudáveis com função renal normal. Voluntários saudáveis apresentavam clearance de creatinina estimado >80 mL/min pela equação de Cockcroft-Gault. Em comparação com voluntários saudáveis, a AUC_{0-inf} e C_{max} de lomitapida foram 40% e 50% maiores, respectivamente, em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise. Os efeitos da insuficiência renal leve, moderada e grave, assim como insuficiência renal crônica, ainda não em diálise, sobre a exposição à lomitapida não foram estudados.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.
- Pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (com base na categoria B ou C de Child-Pugh), pacientes com doença hepática ativa e pacientes com resultados anormais, inexplicados e persistentes em provas de função hepática (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES).
- Pacientes com doença intestinal significativa conhecida ou crônica, tal como doença intestinal inflamatória ou má absorção intestinal.
- Administração concomitante de doses superiores a 40 mg de sinvastatina (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES).
- Gravidez

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) é contraindicado durante a gravidez uma vez que LOJUXTA (mesilato de lomitapida) pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES).

Mulheres que engravidarem durante a terapia com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) devem interromper LOJUXTA (mesilato de lomitapida) imediatamente e notificar o médico.

Categoria de risco X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

- Administração concomitante de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) com inibidores moderados ou fortes de CYP3A4 (vide seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Limitações de uso

- A segurança e eficácia de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) não foram estabelecidas em pacientes com outros tipos de hipercolesterolemia, incluindo indivíduos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe).
- A segurança e eficácia de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) em crianças abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.
- Devido aos potenciais riscos associados ao LOJUXTA (mesilato de lomitapida), este medicamento deve ser considerado nos casos em que outros tratamentos farmacológicos para redução de lipídios, tais como as estatinas, ezetimiba e evolocumabe não forem eficazes na redução do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) aos níveis clinicamente indicados em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo).

Risco de hepatotoxicidade

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) pode causar elevações nas transaminases e esteatose hepática, conforme descrito abaixo. Não se sabe em qual proporção a esteatose hepática associada ao LOJUXTA (mesilato de lomitapida) promove as elevações nas transaminases. Embora, casos de disfunção hepática (transaminases elevadas com aumento na bilirrubina ou do índice internacional normalizado, INR) ou falência hepática não tenham sido relatados, existe a preocupação de que LOJUXTA (mesilato de lomitapida) possa induzir a esteato-hepatite, a qual pode progredir para cirrose ao longo de vários anos. Seria improvável que os estudos clínicos que corroboraram a segurança e eficácia de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) em HFHo identificassem esse desfecho desfavorável, dado o tamanho e duração dos estudos.

Indivíduos com hepatite crônica B e C, cirrose, esteato-hepatite não alcoólica, doença hepática alcoólica, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite primária esclerosante, Doença de Wilson, hematocromatose e deficiência de antitripsina não foram avaliadas nos estudos clínicos com lomitapida.

Elevação das transaminases

Elevações nas transaminases (alanina aminotransferase [ALT] e/ou aspartato aminotransferase [AST]) estão associadas ao LOJUXTA (mesilato de lomitapida). No estudo clínico, 10 (34%) dos 29 pacientes com HFHo apresentaram pelo menos uma elevação da ALT ou AST $\geq 3x$ o limite superior da normalidade (LSN), e 4 (14%) dos pacientes apresentaram pelo menos uma elevação da ALT ou AST $\geq 5x$ LSN. Não foram observadas elevações clinicamente significativas concomitantes ou subsequentes na bilirrubina, INR ou fosfatase alcalina.

Durante o estudo clínico de 78 semanas em HFHo, nenhum paciente descontinuou prematuramente devido a transaminases elevadas. Entre os 19 pacientes que subsequentemente foram incluídos no estudo de extensão de HFHo, um descontinuou devido ao aumento das transaminases que persistiu apesar de diversas reduções da dose, e outro descontinuou temporariamente devido a transaminases acentuadamente elevadas (ALT 24x LSN, AST 13x LSN) que tiveram diversas causas possíveis, incluindo uma

interação medicamentosa entre LOJUXTA (mesilato de lomitapida) e um forte inibidor de CYP3A4 (claritromicina).

Monitoramento das transaminases

Antes do início de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) bem como durante o tratamento, deve-se monitorar as transaminases conforme recomendado na Tabela 2.

Tabela 2: Recomendações para monitoramento de transaminases

Quando	Recomendações
Antes do início do tratamento	<ul style="list-style-type: none">• Dosar ALT, AST, fosfatase alcalina e bilirrubina total, gama-glutamil transferase (gama-GT) e albumina sérica antes do início do tratamento com LOJUXTA (mesilato de lomitapida).• Se as provas de função hepática basais estiverem anormais, considerar o início de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) após avaliação apropriada por um hepatologista e após as anormalidades do período basal terem sido esclarecidas ou resolvidas.• LOJUXTA (mesilato de lomitapida) é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, ou doença hepática ativa, incluindo elevações persistentes e não esclarecidas das transaminases séricas [vide seção 4. CONTRAINDICAÇÕES].
Durante o primeiro ano	<ul style="list-style-type: none">• Dosar enzimas hepáticas (ALT e AST no mínimo) mensalmente ou antes de aumentar a dose, o que ocorrer primeiro.
Após o primeiro ano	<ul style="list-style-type: none">• Dosar enzimas hepáticas (ALT e AST, no mínimo) pelo menos a cada 3 meses e antes de aumentar a dose.

A qualquer momento durante o tratamento	<ul style="list-style-type: none">• Se forem observadas alterações das transaminases, diminuir ou manter a dose de LOJUXTA e monitorar conforme recomendado (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).• Descontinuar LOJUXTA (mesilato de lomitapida) se elevações de transaminases persistentes ou clinicamente significativas forem observadas (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).• Se as elevações nas transaminases forem acompanhadas por sintomas clínicos de lesão hepática (como náusea, vômito, dor abdominal, febre, icterícia, letargia, sintomas semelhantes à gripe, colúria ou prurido cutâneo), aumento na bilirrubina $\geq 2x$ LSN ou doença hepática ativa, descontinuar o tratamento com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) e encaminhar o paciente para um hepatologista para avaliação mais detalhada.
---	---

Esteatose hepática

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) aumenta a gordura hepática, com ou sem aumento concomitante nas transaminases. A esteatose hepática é um fator de risco para a progressão da doença hepática, incluindo esteato-hepatite e cirrose. As consequências em longo prazo da esteatose hepática associadas ao tratamento com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) são desconhecidas. Durante o estudo clínico de HFHo, a mediana de aumento da gordura hepática, em valores absolutos, foi de 6% após 26 semanas e 78 semanas de tratamento, sendo o valor de esteatose basal de 1%, quantificado por espectroscopia por ressonância magnética nuclear (ERMN).

Ao término do estudo de extensão para HFHo, 20 dos 23 indivíduos com avaliação de percentual de gordura hepática no período basal e pelo menos uma avaliação no período pós-basal, apresentaram pelo menos um resultado de gordura hepática superior a 5% medido por espectroscopia por ressonância magnética nuclear durante o tratamento ao final do estudo.

Dados clínicos sugerem que o acúmulo de gordura hepática é reversível após a interrupção do tratamento com LOJUXTA (mesilato de lomitapida), mas a persistência de sequelas histológicas é desconhecida, especialmente após o uso a longo prazo; não foram realizadas biópsias hepáticas no estudo clínico de HFHo.

O álcool pode aumentar os níveis de gordura hepática e induzir ou exacerbar a lesão hepática. A ingestão de álcool durante o tratamento com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) não é recomendado.

Deve-se ter cautela quando LOJUXTA (mesilato de lomitapida) for usado com outros medicamentos conhecidos por terem potencial para hepatotoxicidade, como isotretinoína, amiodarona, acetaminofeno (>4 g/dia por 3 dias ou mais na semana); metotrexato, tetraciclina e tamoxifeno. O efeito da administração concomitante de LOJUXTA

(mesilato de lomitapida) com outros medicamentos hepatotóxicos é desconhecido. O monitoramento hepático mais frequente, com exames, pode ser necessário.

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) não foi estudado concomitantemente com outros agentes redutores de LDL que também sejam capazes de causar aumento da gordura hepática, portanto, o uso associado com agentes não é recomendado.

Monitoramento de parâmetros de progressão de doença hepática

A avaliação regular para esteato-hepatite/fibrose deve ser realizada no período basal e anualmente, por meio dos seguintes exames de imagem e de biomarcadores:

- Imagem para elasticidade tecidual, por exemplo: Fibroscan, ARFI (acoustic radiation force impulse - impulso de força de radiação acústica) ou elastografia por ressonância magnética (ERM);
- Gama-GT e albumina sérica para detectar possível lesão hepática;
- Pelo menos um marcador para cada uma das seguintes categorias:
 - Proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), velocidade de hemossedimentação (VHS), Fragmento CK-18, NashTest (inflamação hepática).
 - Painel de biomarcadores para fibrose hepática (FHM), Fibrômetro, relação AST/ALT, índice Fib-4, Fibroteste (fibrose hepática).

A realização e interpretação destes testes devem envolver a colaboração entre o médico assistente e o hepatologista. Para os pacientes com resultados sugestivos da presença de esteato-hepatite ou fibrose, a biópsia hepática deve ser considerada.

Se um paciente apresentar esteato-hepatite ou fibrose comprovada por biópsia hepática, a relação risco-benefício deve ser reavaliada e o tratamento deve ser interrompido, se necessário.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática mensais no primeiro ano de tratamento, trimestrais após o primeiro ano de tratamento e sempre que houver aumento de dose.

Toxicidade embriofetal

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) pode causar danos ao feto quando administrado a gestantes, com base nos achados de teratogenicidade em ratos e furões (vide **Informação não-clínica. Teratogenicidade**). Mulheres com potencial para engravidar devem obter um teste de gravidez negativo antes do início de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) e devem utilizar contracepção adequada durante a terapia com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) e por mais duas semanas após a última dose do medicamento. Contraceptivos orais são inibidores fracos de CYP3A4.

Espera-se que inibidores fracos de CYP3A4 aumentem a exposição à lomitapida quando administrados simultaneamente. A dose de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) deve ser diminuída pela metade (vide Seção 8. POSOLOGIA e MODO DE USAR).

Absorção reduzida de vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos séricos

Devido ao seu mecanismo de ação no intestino delgado, LOJUXTA (mesilato de lomitapida) pode reduzir a absorção de nutrientes lipossolúveis. No estudo clínico de HFHo, os pacientes receberam suplementos alimentares diários de vitamina E, ácido linoleico, ácido alfa-linolênico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosaenoico (DHA). Neste estudo, os níveis medianos séricos de vitamina E, ALA, ácido linoleico, EPA, DHA e ácido araquidônico diminuíram em relação ao período basal até a Semana 26, mas permaneceram acima do limite inferior da faixa de referência. Consequências clínicas adversas destas reduções não foram observadas com o tratamento com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) de até 78 semanas. Pacientes tratados com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) devem tomar suplementos diários que contenham 400 unidades internacionais de vitamina E e pelo menos 200 mg de ácido linoleico, 210 mg de ALA, 110 mg de EPA e 80 mg de DHA. Os pacientes com doenças intestinais crônicas ou pancreáticas com predisposição à má absorção podem apresentar maior risco de deficiências nestes nutrientes com o uso de LOJUXTA (mesilato de lomitapida).

Reações adversas gastrointestinais

Nos estudos clínicos, as causas mais frequentes para reduções de dose ou descontinuações foram alterações gastrointestinais.

Reações adversas gastrointestinais foram relatadas por 27 (93%) de 29 pacientes no estudo clínico de HFHo. Diarreia ocorreu em 79% dos pacientes, náusea em 65%, dispepsia em 38% e vômito em 34%. Outras reações relatadas por pelo menos 20% dos pacientes incluíram dor abdominal, desconforto abdominal, distensão abdominal, constipação e flatulência.

Reações adversas gastrointestinais de intensidade grave foram relatadas por 6 (21%) dos 29 pacientes no estudo clínico de HFHo, sendo as mais comuns: diarreia (4 pacientes, 14%); vômito (3 pacientes, 10%); e dor, distensão, e/ou desconforto abdominal (2 pacientes, 7%). Reações gastrointestinais constituíram o motivo da descontinuação prematura do estudo para 4 (14%) pacientes.

Houve relatos pós-comercialização de diarreia grave com o uso de LOJUXTA (mesilato de lomitapida), incluindo hospitalização por complicação relacionada à diarreia, como depleção de volume. Portanto, os pacientes suscetíveis às complicações decorrentes da diarreia, tais como, pacientes idosos e pacientes que tomam medicamentos que podem levar à depleção de volume ou hipotensão, devem ser monitorados. Instruir os pacientes a interromper LOJUXTA (mesilato de lomitapida) e contatar seu médico caso ocorra diarreia grave ou se observem sintomas de depleção de volume como vertigem, débito urinário reduzido ou cansaço. Nestes casos, considerar a redução da dose ou suspensão do uso de LOJUXTA.

A absorção de medicamentos orais concomitantes pode ser afetada em pacientes que evoluem com diarreia ou vômitos.

Para reduzir o risco de eventos adversos gastrointestinais, os pacientes devem aderir a uma dieta de baixo teor lipídico (<20% da energia proveniente de lipídeos) e a dose de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) deve ser aumentada gradualmente.

Desidratação

Ocorreram relatos pós-comercialização de desidratação e hospitalização em pacientes tratados com lomitapida. Pacientes tratados com lomitapida devem ser advertidos quanto ao risco potencial de desidratação relacionado às reações adversas gastrointestinais e orientados a adotar as medidas de precaução para evitar a depleção de fluidos.

Uso concomitante de inibidores de CYP3A4

Quando administrado com inibidores fortes de CYP3A4, a concentração de lomitapida pode aumentar em aproximadamente 27 vezes. Portanto, o uso concomitante de inibidores moderados ou fortes de CYP3A4 com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) é contraindicado. Inibidores fracos de CYP3A4 podem aumentar a exposição à lomitapida em aproximadamente 2 vezes. Portanto, quando LOJUXTA (mesilato de lomitapida) for administrado com inibidores fracos de CYP3A4, a dose de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) deve ser reduzida pela metade. Vide seções 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 8. POSOLOGIA e MODO DE USAR para mais informações sobre posologia com inibidores de CYP3A4.

Uso concomitante de indutores de CYP3A4

Espera-se que medicamentos que induzem o CYP3A4 aumentem a taxa e a extensão do metabolismo da lomitapida e a possibilidade de uma interação medicamentosa impactando a eficácia deve ser considerada (vide seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Uso concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase (“estatinas”)

A lomitapida aumenta as concentrações plasmáticas de estatinas. Pacientes recebendo LOJUXTA (mesilato de lomitapida) como terapia associada a uma estatina devem ser monitorados quanto a eventos adversos associados ao uso de altas doses de estatinas. Estatinas ocasionalmente causam miopatia. Em raros casos, a miopatia pode tomar forma de rabdomiólise com ou sem falência renal secundária à mioglobínúria e pode levar a óbito. Todos os pacientes recebendo lomitapida em adição a uma estatina devem ser orientados sobre o risco potencial aumentado de miopatia e a reportar imediatamente qualquer dor muscular inexplicada, sensibilidade ou fraqueza. Doses de sinvastatina superiores a 40mg não devem ser utilizadas com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) (vide seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Risco de miopatia com o uso concomitante de sinvastatina ou lovastatina

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, com sinvastatina e lovastatina em monoterapia está relacionado à dose. Lomitapida dobra, aproximadamente, a exposição à

sinvastatina; portanto, recomenda-se reduzir a dose de sinvastatina em 50% ao iniciar LOJUXTA (mesilato de lomitapida). Enquanto utilizar LOJUXTA (mesilato de lomitapida), limitar a dose de sinvastatina em 20 mg ao dia (ou 40 mg ao dia para pacientes que toleraram sinvastatina 80 mg ao dia anteriormente por no mínimo um ano sem evidência de toxicidade muscular). Consulte a bula de sinvastatina para recomendações de dose adicionais.

A interação entre lovastatina e lomitapida não foi estudada. Entretanto, as enzimas metabolizadoras e transportadores responsáveis pela distribuição de lovastatina e sinvastatina são semelhantes, sugerindo que LOJUXTA (mesilato de lomitapida) pode aumentar a exposição de lovastatina; portanto, deve-se considerar reduzir a dose de lovastatina ao iniciar LOJUXTA (mesilato de lomitapida).

Risco de anticoagulação supratrapêutica ou subtrapêutica com varfarina

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) aumenta as concentrações plasmáticas de varfarina. Aumentos na dose de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) podem levar à anticoagulação supratrapêutica, e reduções na dose de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) podem levar à anticoagulação subtrapêutica. A dificuldade em controlar o INR contribuiu para a descontinuação prematura do estudo clínico de HFHo em um de cinco pacientes que tomavam varfarina concomitante. Os pacientes que utilizam varfarina devem se submeter a um monitoramento regular do INR, especialmente após qualquer alteração na dosagem de LOJUXTA (mesilato de lomitapida). A dose de varfarina deve ser ajustada conforme indicado clinicamente.

Lactose

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a deficiência de lactase de Lapp ou má-absorção de glicose-galactose devem evitar esse medicamento uma vez que isso pode resultar em diarreia e má-absorção.

Atenção: Contém lactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) possui pequena influência na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Entretanto, tontura e vertigem foram reportadas em indivíduos que utilizaram LOJUXTA (mesilato de lomitapida). Pacientes devem ser aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas, caso apresentem tontura ou vertigem.

USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

Mulheres com potencial para engravidar

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) pode causar danos ao feto (vide seção 4. CONTRAINDICAÇÕES). Mulheres que engravidarem durante a terapia com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) devem interromper LOJUXTA (mesilato de lomitapida) imediatamente e notificar seu médico.

Teste de gravidez

Mulheres com potencial para engravidar devem obter um teste de gravidez negativo antes de iniciar LOJUXTA (mesilato de lomitapida).

Contracepção

Mulheres com potencial para engravidar devem usar contracepção eficiente durante a terapia com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) e por duas semanas após a última dose do medicamento. Contraceptivos orais são inibidores fracos de CYP3A4. A absorção hormonal de contraceptivos orais pode ser incompleta se vômito ou diarreia ocorrer enquanto se utiliza LOJUXTA (mesilato de lomitapida), justificando o uso de métodos contraceptivos adicionais.

Mães lactantes

Não se sabe se lomitapida é excretada no leite materno. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite materno e devido ao potencial para efeitos adversos observados nos achados em estudos com lomitapida em animais (vide Informações não clínicas), deve ser tomada uma decisão quanto a suspender a amamentação ou suspender o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico.

Idosos

Estudos clínicos de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos de idade ou mais para determinar se eles respondem diferentemente de pacientes mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens. Em geral, a dosagem para um paciente idoso deve estabelecida com precaução, considerando-se a maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e de doença ou outra terapia medicamentosa concomitante.

População pediátrica

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal crônica em diálise não devem exceder 40 mg ao dia, uma vez que a exposição total à lomitapida nestes pacientes aumentou em aproximadamente 40% em comparação com voluntários saudáveis. Efeitos da insuficiência renal leve, moderada e grave (incluindo aqueles com insuficiência renal

crônica ainda não em diálise) sobre a exposição à lomitapida não foram estudados. Entretanto, é possível que pacientes com insuficiência renal que ainda não estejam em diálise possam apresentar aumentos na exposição à lomitapida que excedem 50%.

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) não devem exceder 40 mg ao dia uma vez que a exposição à lomitapida nestes pacientes aumentou em aproximadamente 50% em comparação com voluntários saudáveis. LOJUXTA (mesilato de lomitapida) é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C), uma vez que a AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ de lomitapida em indivíduos com insuficiência hepática moderada aumentaram 164% e 361%, respectivamente, quando comparada com voluntários saudáveis. LOJUXTA (mesilato de lomitapida) não foi estudado em indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). (vide seções 6. CONTRAINDICAÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Informações não clínicas

Carcinogênese

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em camundongos, lomitapida foi administrada através da dieta em doses de 0,3, 1,5, 7,5, 15 ou 45 mg/kg/dia. Houve aumentos estatisticamente significativos nas incidências de adenomas e carcinomas hepáticos em machos em doses $\geq 1,5$ mg/kg/dia (≥ 2 vezes a MRHD a 60 mg com base na AUC) e em fêmeas a $\geq 7,5$ mg/kg/dia (≥ 9 vezes a exposição em humanos a 60 mg com base na AUC). Incidências de carcinomas no intestino delgado e/ou adenomas e carcinomas combinados (tumores raros em camundongos) foram significativamente aumentadas em doses ≥ 15 mg/kg/dia (≥ 26 vezes a exposição em humanos a 60 mg com base na AUC) e a 15 mg/kg/dia em fêmeas (≥ 22 vezes a exposição em humanos a 60 mg com base na AUC)

Em um estudo de carcinogenicidade oral em ratos, lomitapida foi administrada por até 99 semanas em doses de até 7,5 mg/kg/dia em machos e de até 2,0 mg/kg/dia em fêmeas. Fibrose hepática focal foi observada em machos e fêmeas e degeneração cística hepática foi observada apenas em machos. Em machos recebendo doses elevadas, uma incidência aumentada de adenoma acinar pancreático foi observada em uma exposição 6 vezes à em humanos a 60 mg com base na AUC.

Estudos de toxicidade com doses repetidas

Em estudos de toxicologia de doses orais repetidas em roedores e cães, os principais achados relacionados ao medicamento incluíram acumulação lipídica no intestino delgado e/ou associada ao fígado com diminuição no colesterol sérico e/ou níveis de triglicerídeos, diminuição de peso corpóreo e concentrações hepáticas reduzidas de

vitaminas A e E. Estas alterações são secundárias ao mecanismo de ação da lomitapida. Outras alterações relacionados ao fígado nos estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos e cães incluíram aminotransferases séricas aumentadas, inflamação subaguda (apenas em ratos) e necrose de célula única. Em estudo de dose repetidas com duração de 1 ano em cães não se observaram alterações microscópicas no fígado, embora a AST sérica tenha sido minimamente aumentada em fêmeas.

Histiocitose pulmonar foi observada em roedores. Parâmetros reduzidos de eritrócitos, bem como poiquilocitose e/ou anisocitose foram observadas em cães. Toxicidade testicular foi observada em cães em exposição 205 vezes a humana (AUC) a 60 mg em estudo com duração de 6 meses. Não foram observados efeitos adversos nos testículos em estudo de 1 ano em cães em exposição 64 vezes a humana a 60 mg.

Mutagênese

A lomitapida não exibiu potencial genotóxico em uma bateria de estudos, incluindo o ensaio de Mutação Reversa Bacteriana (Ames) *in vitro*, um ensaio de citogenética *in vitro* que utilizou linfócitos humanos primários, e um estudo de micronúcleo oral em ratos.

Fertilidade

A lomitapida não teve nenhum efeito na fertilidade em ratas em doses de até 1 mg/kg ou em ratos em doses de até 5 mg/kg/dia. Exposições sistêmicas à lomitapida nestas dosagens foram estimadas como sendo 4 vezes (fêmeas) e 5 vezes (machos) maiores do que em humanos a 60 mg com base na AUC.

Toxicidade juvenil

Em um estudo não-clínico em ratos jovens, achados de maturação sexual tardia (ambos os sexos) e diminuição da força de prensão de membro posterior (em ratos) foram observados. A relevância destes achados para pacientes pediátricos é incerta, uma vez que os ratos utilizados neste estudo eram normolipidêmicos anteriormente ao início da administração. Após o período de recuperação, a maioria dos parâmetros observados em ratos juvenis foram reversíveis ou apresentaram sinais de reversibilidade.

Teratogenicidade

A lomitapida foi teratogênica em ratos na ausência de toxicidade materna em uma dose oral de 0,4 mg/kg, estimada como o dobro daquela em humanos a 60 mg. Não houve incidência de toxicidade embriofetal em coelhos em doses orais de até 10 mg/kg; esta dose é 3 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) de 60 mg com base na área de superfície corpórea. Toxicidade embriofetal foi observada em coelhos na ausência de toxicidade materna em doses $\geq 6,5$ vezes a MRHD. Em furões, a lomitapida apresentou toxicidade materna e teratogenicidade em doses <1 vez a MRHD.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Avaliação in vitro de interações medicamentosas

A lomitapida inibe CYP3A4. A lomitapida não induz os citocromos (CYPs) 1A2, 3A4 ou 2B6 e não inibe CYPs 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1. A lomitapida não é um substrato da P-gp, mas inibe a P-gp. A lomitapida não inibe a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP).

Inibidores moderados e fortes de CYP3A4

Quando a lomitapida 60 mg foi administrada concomitantemente com cetoconazol 200 mg duas vezes por dia, um forte inibidor da CYP3A4, a AUC da lomitapida aumentou aproximadamente 27 vezes e a C_{max} aumentou aproximadamente 15 vezes.

O uso concomitante de inibidores fortes ou moderados de CYP3A4 com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) é contraindicado. Alguns exemplos de inibidores fortes ou moderados de CYP3A4 são: antimicóticos azólicos (como cetoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol); conivaptana; antibióticos cetolídeos (como telitromicina); ciprofloxacino, eritromicina; claritromicina, nefazodona; antivirais inibidores de protease (como amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir; boceprevir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir); bloqueadores dos canais de cálcio (como diltiazem e verapamil); crizotinibe; imatinibe e dronedarona.

As interações entre inibidores moderados do CYP3A4 e lomitapida não foram estudadas. Espera-se que a utilização concomitante de inibidores moderados do CYP3A4 aumente a exposição à lomitapida entre 4 a 10 vezes, com base nos resultados do estudo com o inibidor forte do CYP3A4, cetoconazol. Portanto, infere-se que os inibidores moderados do CYP3A4 tenham um impacto substancial na farmacocinética da lomitapida.

Nos estudos clínicos de LOJUXTA (mesilato de lomitapida), um paciente com HFHo apresentou transaminases acentuadamente elevadas (ALT 24x LSN, AST 13x LSN) dentro de dias após o início do forte inibidor de CYP3A4, a claritromicina. Se o tratamento com inibidores moderados ou fortes de CYP3A4 for inevitável, LOJUXTA (mesilato de lomitapida) deve ser interrompido durante o curso do tratamento.

Suco de toranja deve ser evitado durante o tratamento com LOJUXTA (mesilato de lomitapida).

Inibidores fracos de CYP3A4

Inibidores fracos de CYP3A4 (como alprazolam, amiodarona, anlodipino, atorvastatina, bicalutamida, cilostazol, cimetidina, ciclosporina, fluoxetina, fluvoxamina, fosaprepitanto, ginkgo, goldenseal, isoniazida, ivacaftor, lacidipina, lapatinibe, linagliptina, nilotinibe, pazopanibe, propiverina, ranitidina, ranolazina, roxitromicina, ticagrelor, zileutona) podem aumentar a exposição à lomitapida em aproximadamente 2 vezes.

Quando administrado com inibidores fracos de CYP3A4, a dose de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) deve ser reduzida pela metade.

A titulação cuidadosa de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) pode, então, ser considerada com base na resposta de LDL-C e segurança/tolerabilidade até uma dosagem máxima recomendada de 30 mg ao dia, exceto quando coadministrado com contraceptivos orais, caso em que a dosagem máxima recomendada de lomitapida é de 40 mg ao dia.

O efeito da administração concomitante de mais de um inibidor fraco de CYP3A4 com lomitapida não foi avaliada, mas espera-se que neste caso o efeito sobre a exposição à lomitapida seja maior em comparação à administração concomitante de apenas um inibidor fraco de CYP3A4. Deve-se ter atenção especial se ocorrer a coadministração de mais de um inibidor fraco de CYP3A4 com lomitapida.

Uso concomitante de indutores de CYP3A4

Espera-se que medicamentos que induzem o CYP3A4 aumentem a taxa e a extensão do metabolismo da lomitapida. Indutores de CYP3A4 exercem seus efeitos de forma tempo-dependente e podem levar pelo menos 2 semanas para alcançar o efeito máximo depois da introdução. Similarmente, na descontinuação, a indução do CYP3A4 pode levar pelo menos 2 semanas para regredir.

A coadministração de um indutor de CYP3A4 deve reduzir o efeito de lomitapida. Qualquer impacto na eficácia é provavelmente variável. Na coadministração de indutores de CYP3A4 (por exemplo, aminoglutetimida, nafcilina, inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos (como efavirenz), fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, pioglitazona, glicocorticoides, modafinila e fenitoína) com LOJUXTA (mesilato de lomitapida), a possibilidade de uma interação medicamentosa impactando a eficácia deve ser considerada.

O uso de Erva de São João deve ser evitado com LOJUXTA (mesilato de lomitapida). Recomenda-se aumentar a frequência de avaliações do LDL-C durante este uso concomitante e considerar o aumento da dose de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) para assegurar a manutenção do nível desejado da eficácia caso o indutor de CYP3A4 seja de uso crônico.

Na descontinuação de um indutor de CYP3A4, a possibilidade de exposição aumentada deve ser considerada e uma redução na dose de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) pode ser necessária.

Os exemplos de medicamentos listados anteriormente que apresentam interação mediada por CYP3A4 com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) não são exaustivos, portanto, os profissionais da saúde devem verificar as bulas dos medicamentos que serão coadministrados com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) para avaliação de potenciais interações medicamentosas mediadas por CYP3A4.

Efeito da lomitapida em outros fármacos

A Tabela 3 resume os efeitos da lomitapida na AUC e C_{max} de fármacos coadministrados nos estudos que avaliaram as potenciais interações de lomitapida com outros fármacos.

Tabela 3: Efeito da lomitapida na Exposição Sistêmica de Medicamentos Coadministrados

Fármaco coadministrado	Dose do fármaco coadministrado	Dose de lomitapida	Alteração da exposição do fármaco coadministrado com/sem lomitapida		
				AUC	C _{max}
Ajuste de dose necessário quando coadministrado com lomitapida:					
Sinvastatina ^{a,c}	40mg dose única	60mg 1x dia x 7 dias	Sinvastatina	↑99%	↑102%
			Sinvastatina ácida	↑71%	↑57%
	20mg dose única	10mg 1x dia x 7 dias	Sinvastatina	↑62%	↑65%
			Sinvastatina ácida	↑39%	↑35%
Varfarina ^b	10mg dose única	60mg 1x dia x12 dias	R(+) varfarina	↑28%	↑14%
			S(-) varfarina	↑30%	↑15%
			RNI	↑7%	↑22%
Ajustes de dose não necessários para:					
Atorvastatina ^c	20mg dose única	60mg 1x dia x 7 dias	Atorvastatina ácida	↑52%	↑63%
	20mg dose única	10mg 1x dia x 7 dias	Atorvastatina ácida	↑11%	↑19%
Rosuvastatina ^c	20mg dose única	60mg 1x dia x 7 dias	Rosuvastatina	↑32%	↑4%
	20mg dose única	10mg 1x dia x 7 dias	Rosuvastatina	↑2%	↑6%
Fenofibrato (micronizado)	145mg dose única	10mg 1x dia x 7 dias	Ácido fenofibrato	↓10%	↓29%
Ezetimiba	10 mg dose única	10mg 1x dia x 7 dias	Ezetimiba total	↑6%	↑3%
Niacina (liberação prolongada)	1000 mg dose única	10mg 1x dia x 7 dias	Ácido nicotínico	↑10%	↑11%
			Ácido nicotínico	↓21%	↓15%
Etinilestradiol	0,035 mg 1x dia x 28 dias	50mg 1x dia x 8 dias	etinilestradiol	↓8%	↓8%
Norgestimato	0,25 mg 1x dia x 28 dias	50mg 1x dia x 8 dias	17-deacetil norgestimato	↑6%	↑2%

^a Limitar dose de sinvastatina a 20mg/dia (ou 40mg/dia para pacientes que toleraram anteriormente 80mg/dia por pelo menos 1 ano sem evidência de toxicidade muscular). Consulte a bula de sinvastatina para recomendações de dosagem de sinvastatina.

^b Pacientes recebendo varfarina devem ser submetidos regularmente a monitoramento do RNI, especialmente após quaisquer mudanças na dose de lomitapida.

RNI = razão normalizada internacional; ↑ = aumento; ↓ diminuição

^c Monitorar os pacientes quanto a eventos adversos associados ao uso de altas doses de estatinas, especialmente sintomas de miopatia ou rabdomiólise.

Varfarina

Lomitapida aumenta as concentrações plasmáticas de R(+)-varfarina e S(-)-varfarina em aproximadamente 30% e aumentou o INR em 22%. Os pacientes que utilizam varfarina devem se submeter a um monitoramento regular do INR, especialmente após qualquer alteração na dosagem de lomitapida. A dose de varfarina deve ser ajustada conforme indicado clinicamente.

Sinvastatina e Lovastatina

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, com sinvastatina e lovastatina em monoterapia está relacionado à dose. Lomitapida dobra, aproximadamente, a exposição à sinvastatina; portanto, a dose recomendada de sinvastatina deve ser reduzida em 50% ao iniciar LOJUXTA (mesilato de lomitapida). Enquanto utilizar LOJUXTA (mesilato de lomitapida), limitar a dosagem de sinvastatina para 20 mg ao dia (ou 40 mg ao dia para pacientes que toleraram sinvastatina 80 mg ao dia anteriormente por no mínimo um ano sem evidência de toxicidade muscular). Consulte a bula de sinvastatina para recomendações de dosagem de sinvastatina.

A interação entre lovastatina e lomitapida não foi estudada. Entretanto, as enzimas metabolizadoras e transportadores responsáveis pela distribuição de lovastatina e sinvastatina são semelhantes, sugerindo que LOJUXTA (mesilato de lomitapida) pode aumentar a exposição de lovastatina; portanto, deve-se considerar reduzir a dose de lovastatina ao iniciar LOJUXTA (mesilato de lomitapida).

Substratos da glicoproteína-P

A lomitapida é um inibidor da glicoproteína P (P-gp). A coadministração de lomitapida com substratos da P-gp (como alisquireno, ambrisentana, colchicina, etexilato de dabigatrana, digoxina, everolimo, fexofenadina, imatinibe, lapatinibe, maraviroque, nilotinibe, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sirolimo, sitagliptina, talinolol, tolvaptana, topotecana) pode aumentar a absorção de substratos da P-gp. A redução da dose do substrato de P-gp deve ser considerada quando utilizado concomitantemente com lomitapida.

Sequestrantes de ácidos biliares

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) não foi testado quanto à interação com sequestrantes de ácidos biliares. A administração de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) e sequestrantes de ácidos biliares deve ser separada por pelo menos 4 horas uma vez que sequestrantes de ácidos biliares podem interferir na absorção de medicamentos orais.

Evolocumabe

Não há experiência clínica no uso concomitante de lomitapida e evolocumabe, portanto, as interações medicamentosas potenciais neste caso são desconhecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

Cuidados de armazenamento

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Após aberto, válido por 4 semanas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Cápsulas de 5 mg: cápsula dura laranja/laranja impressa com tinta preta “A733” e “5 mg”.

Cápsulas de 10 mg: cápsula dura laranja/branca impressa com tinta preta “A733” e “10 mg”.

Cápsulas de 20 mg: cápsula dura branca/branca impressa com tinta preta “A733” e “20 mg”.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

Administração

Uso oral

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) deve ser tomado uma vez ao dia com um copo de água, sem alimentos, pelo menos 2 horas após a refeição da noite uma vez que a administração com alimentos pode aumentar o risco de reações adversas gastrointestinais. Os pacientes devem engolir as cápsulas de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) inteiras.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia

Antes de iniciar o tratamento com LOJUXTA (mesilato de lomitapida):

- Dosar transaminases (ALT, AST), fosfatase alcalina e bilirrubina total;
- Obter um teste de gravidez negativo em mulheres com potencial para engravidar; e
- Iniciar uma dieta com baixo teor lipídico que forneça <20% da energia proveniente de lipídeos.

A dose inicial recomendada de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) é de 5 mg uma vez ao dia, e a dose deve ser escalonada gradualmente com base na segurança e tolerabilidade aceitáveis. As transaminases devem ser medidas antes de qualquer aumento na dose.

A dosagem de manutenção de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) deve ser individualizada, levando em consideração as características do paciente como meta da terapia e resposta ao tratamento, até um máximo de 60 mg ao dia conforme descrito na Tabela 4.

Modificar a dosagem para pacientes que utilizam inibidores fracos de CYP3A4 concomitantes e para aqueles com insuficiência renal ou insuficiência hepática no período basal.

Monitorar as transaminases durante o tratamento com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) conforme descrito na seção 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES e reduzir ou suspender a medicação em pacientes que apresentarem níveis de transaminases $\geq 3x$ o limite superior do normal (LSN).

Tabela 4: Regime recomendado para titulação da dose

DOSE	DURAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO ANTES DE CONSIDERAR AUMENTO PARA A DOSE SEGUINTE
-------------	--

5 mg ao dia	Pelo menos 2 semanas
10 mg ao dia	Pelo menos 4 semanas
20 mg ao dia	Pelo menos 4 semanas
40 mg ao dia	Pelo menos 4 semanas
60 mg ao dia	Dose máxima recomendada

Para reduzir o risco de desenvolver deficiência de nutrientes lipossolúveis devido ao mecanismo de ação de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) no intestino delgado, os pacientes tratados com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) devem tomar suplementos diários que contenham 400 unidades internacionais de vitamina E e pelo menos 200 mg de ácido linoleico, 210 mg de ácido alfa-linolênico (ALA), 110 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA) e 80 mg de ácido docosaexaenoico (DHA).

Dosagem com Inibidores do citocromo P450 3A4

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) é contraindicado com o uso concomitante de inibidores moderados e fortes do citocromo P450 3A4 (CYP3A4). (Vide seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

A dose máxima recomendada de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) é de 30 mg ao dia com o uso concomitante de inibidores fracos de CYP3A4 (vide seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

A dose máxima recomendada de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) é de 40 mg ao dia com uso concomitante de contraceptivos orais.

Quando administrada com atorvastatina, a dose de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) deve ser diminuída pela metade.

Ao iniciar um inibidor fraco de CYP3A4 em um paciente que já toma LOJUXTA (mesilato de lomitapida) 10 mg ao dia ou mais, reduzir a dose de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) pela metade; pacientes que utilizam LOJUXTA (mesilato de lomitapida) 5 mg ao dia podem continuar com a mesma dose. A titulação cuidadosa de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) pode então ser considerada de acordo com a resposta de LDL-C e segurança/tolerabilidade até uma dose máxima recomendada de 30 mg ao dia exceto quando coadministrado com contraceptivos orais; neste caso, a dose máxima recomendada de lomitapida é de 40 mg ao dia.

Posologia em pacientes com insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal crônica em diálise não devem exceder 40 mg ao dia. Não há dados disponíveis para orientar a posologia em outros pacientes com insuficiência renal.

Posologia nos pacientes com insuficiência hepática no período pré-tratamento

Pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) não devem exceder 40 mg ao dia.

Modificação da dose com base nas transaminases elevadas

A Tabela 5 resume as recomendações para ajuste da dose e monitoramento para pacientes que apresentarem aumento das transaminases durante a terapia com LOJUXTA (mesilato de lomitapida).

Tabela 5: Ajuste da dose e monitoramento para pacientes com transaminases elevadas

ALT OU AST	TRATAMENTO E RECOMENDAÇÕES DE MONITORAMENTO*
$\geq 3x$ e $< 5x$ o limite superior normal (LSN)	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar a elevação com uma repetição de dosagem dentro de uma semana. • Se confirmado, reduzir a dose e obter exames hepáticos adicionais caso ainda não tenham sido medidos (como fosfatase alcalina, bilirrubina total e INR). • Repetir os exames semanalmente e suspender o tratamento se houver sinais de função hepática anormal (aumento na bilirrubina ou INR), se os níveis de transaminases aumentarem acima de 5x LSN, ou se os níveis de transaminases não ficarem abaixo de 3x LSN dentro de aproximadamente 4 semanas. Encaminhar os pacientes com elevações persistentes na aminotransferase $> 3x$ LSN a um hepatologista para avaliação mais detalhada. • Se reiniciar LOJUXTA (mesilato de lomitapida) após os níveis de transaminases baixarem para $< 3x$ LSN, considerar reduzir a dose ao nível imediatamente anterior e monitorar os exames hepáticos com maior frequência.
$\geq 5x$ LSN	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender a medicação, obter exames hepáticos adicionais caso ainda não tenham sido medidos (como fosfatase alcalina, bilirrubina total e INR). Se os níveis de aminotransferase não diminuírem para $< 3x$ LSN dentro de aproximadamente 4 semanas, encaminhar o paciente a um hepatologista para avaliação mais detalhada. • Se reiniciar LOJUXTA (mesilato de lomitapida) após as transaminases baixarem para $< 3x$ LSN, reduzir a dose para o nível imediatamente anterior e monitorar os exames hepáticos com maior frequência.

*Recomendações com base em um LSN de aproximadamente 30-40 unidades internacionais/L.

Se as elevações nas transaminases forem acompanhadas por sintomas clínicos de lesão hepática (como náusea, vômito, dor abdominal, febre, icterícia, letargia, sintomas semelhantes à gripe, colúria, prurido cutâneo), aumentos na bilirrubina $\geq 2x$ LSN ou doença hepática ativa, descontinuar o tratamento com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) e encaminhar o paciente a um hepatologista para avaliação mais detalhada.

A reintrodução do tratamento começando com 5 mg pode ser considerada se os benefícios forem considerados superiores aos riscos associados a doença hepática potencial.

Doses perdidas

Se uma dose de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) for perdida, a dose normal deve ser tomada no horário normal no dia seguinte. Se a dosagem for interrompida por mais de uma semana, o paciente deve contatar seu médico antes de reiniciar o tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

As reações adversas importantes a seguir foram observadas e informações adicionais são descritas na seção 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES:

- Risco de hepatotoxicidade;

- Absorção reduzida de vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos séricos;
- Reações adversas gastrointestinais.

Experiência de Estudos Clínicos

Uma vez que estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, a incidência de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não pode ser comparada diretamente com a incidência observada nos estudos clínicos de outro medicamento e pode não refletir as taxas observadas na prática. As informações sobre o perfil de segurança da lomitapida foram obtidas a partir de: Estudo Fase 2, Estudo Fase 3, extensão do Estudo Fase 3 e um estudo Fase 3 conduzido no Japão.

O estudo de fase 3 e os estudos conduzidos no Japão UP1002/AEGR-733-005 e AEGR-733-030, respectivamente, foram desenhados como estudos abertos, de braço único, para avaliar tanto a eficácia como a segurança de longo prazo da lomitapida em pacientes com HFHo em dose máxima tolerada, individualmente definida. O estudo UP1002/AEGR-733-005 incluiu 29 indivíduos, primariamente caucasianos, em 11 centros na América do Norte, Itália e África do Sul e o estudo AEGR-733-030 incluiu 9 indivíduos japoneses em 6 centros no Japão. O estudo AEGR-733-012, extensão ao estudo fase 3 UP1002/AEGR-733-005, englobou 23 pacientes e foi desenhado como um tratamento de longa duração para avaliar a eficácia e segurança continuadas da lomitapida.

No estudo AEGR-733-030, 1 indivíduo (11%) descontinuou prematuramente o tratamento em estudo antes da Semana 26 devido a um evento adverso. No estudo UP1002/AEGR-733-005, 6 (21%) dos 29 pacientes descontinuaram prematuramente o tratamento em estudo, incluindo 4 indivíduos (14%) que descontinuaram devido a eventos adversos; todos os 6 descontinuaram antes da Semana 26. Dentre os 19 indivíduos recrutados no AEGR-733-012, 3 (16%) descontinuaram prematuramente o tratamento; nenhum deles relatou ter descontinuado devido a eventos adversos.

Lista tabulada de reações adversas

A lista tabulada de reações adversas é fornecida na Tabela 6 abaixo. Esta lista contempla os dados relatados em 35 pacientes tratados no conjunto de pacientes do Estudo Fase 2 UP1001 e do Estudo Fase 3 UP1002/AEGR 733 005, com seu estudo de extensão AEGR 733 012. Dados de segurança do estudo adicional de Fase 3 conduzido em pacientes japoneses com HFHo também foram consistentes com este perfil de segurança.

A frequência de reações adversas está definida como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 6: Frequência de reações adversas em pacientes com HFHo

Órgãos e Sistemas	Frequência	Reação adversa
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Diarreia, náusea, vômitos, desconforto abdominal, dispepsia, dor abdominal, dor abdominal superior, flatulência, distensão abdominal, constipação
	Comum	Gastrite, tenesmo retal, aerofagia, urgência de defecação, eructação, movimentos frequentes do intestino, dilatação gástrica, distúrbio gástrico, doença do refluxo gastroesofágico, hemorragia hemorroidária, regurgitação
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Fadiga
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Esteatose hepática, Hepatomegalia, Hepatotxicidade
Infecções e infestações	Comum	Gastroenterite
Alterações nos exames	Muito comum	Alamina aminotransferase aumentada Aspartato aminotransferase aumentada Redução de peso
	Comum	Índice internacional normalizado (INR) aumentado Fosfatase alcalina sérica aumentada Potássio sérico diminuído Caroteno diminuído INR anormal Provas de função hepática anormais Tempo de protrombina prolongado Transaminases aumentadas Vitamina E diminuída

Órgãos e Sistemas	Frequência	Reação adversa
		Vitamina K diminuída
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum	Diminuição do Apetite
	Desconhecida*	Desidratação
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Desconhecida*	Mialgia
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Tontura, Dor de Cabeça, Migrânea
Distúrbios da pele e do sistema subcutâneo	Comum	Equimose, rash eritematoso, pápula, Xantoma
	Desconhecida*	Alopecia

*Eventos com frequência desconhecida foram identificados no uso pós-aprovação de LOJUXTA (mesilato de lomitapida). Como estas reações são reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar suas frequências de modo confiável.

A Tabela 7 lista todas as reações adversas em indivíduos que receberam lomitapida em monoterapia (N=291) tratados nos estudos de Fase 2 em indivíduos com níveis elevados de LDL-C (N=462).

Tabela 7: Frequência de reações adversas em pacientes com LDL elevado

Sistema de Classe de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	Incomum	Gastroenterite Infecção gastrintestinal Influenza Nasofaringite Sinusite

Sistema de Classe de órgãos	Frequência	Reação adversa
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Incomum	Anemia
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do Apetite
	Incomum	Desidratação Aumento do Apetite
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum	Parestesia Sonolência
Distúrbios dos olhos	Incomum	Edema dos olhos
Distúrbios do ouvido e labirinto	Incomum	Vertigem
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Incomum	Lesão faríngea Síndrome da tosse das vias aéreas superiores
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Diarreia Náusea Flatulência
	Comum	Dor abdominal superior Distensão abdominal Dor abdominal Vômito Desconforto abdominal Dispepsia Eructação Dor abdominal inferior Movimentos frequentes do intestino
	Incomum	Boca seca Fezes duras Doença de refluxo gastroesofágico Sensibilidade abdominal Desconforto epigástrico Dilatação gástrica Hematêmese Hemorragia gastrointestinal inferior Esofagite de refluxo
Distúrbios hepatobiliares	Incomum	Hepatomegalia

Sistema de Classe de órgãos	Frequência	Reação adversa
Distúrbios da pele e do sistema subcutâneo	Incomum	Bolha Pele seca Hiperidrose
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	Espasmos musculares
	Incomum	Artralgia Mialgia Dor na extremidade Edema das articulações Contração muscular
Distúrbios renais e urinários	Incomum	Hematúria
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Fadiga Astenia
	Incomum	Dor no peito Calafrios Saciedade precoce Dificuldade na marcha Mal-estar Pirexia
Alterações nos exames	Comum	Alamina aminotransferase aumentada Aspartato aminotransferase aumentada Enzimas hepáticas aumentadas Provas de função hepática anormais Contagem de neutrófilos diminuída Contagem global de leucócitos diminuída
	Incomum	Redução de peso Bilirrubina sérica aumentada Gama-glutamilttransferase aumentada Percentagem de neutrófilos aumentada Proteína na urina Tempo de protrombina prolongado Prova de função pulmonar anormal Contagem global de leucócitos aumentada

Aumento das transaminases

Durante os 3 estudos clínicos de HFHo, UP1002/AEGR-755-005, AEGR-733-012 e AEGR-733-030, 14 (37%) dos 38 pacientes apresentaram elevação em ALT e/ou AST ≥ 3 x LSN (veja a Tabela 8) pelo menos uma vez. Nenhuma elevação clinicamente significativa na bilirrubina total ou fosfatase alcalina foi observada. As transaminases tipicamente diminuem dentro de uma a quatro semanas de redução da dose ou suspensão de LOJUXTA (mesilato de lomitapida).

Tabela 8: Incidência de aumento das transaminases em pacientes durante os estudos clínicos de HFHo

	N (%)
Total de pacientes	38
ALT máxima	
≥ 3 a < 5 x LSN	6 (16%)
≥ 5 a < 10 x LSN	6 (16%)
≥ 10 a < 20 x LSN	1 (3%)
≥ 20 x LSN	1 (3%)
AST máxima	
≥ 3 a < 5 x LSN	5 (13%)
≥ 5 a < 10 x LSN	4 (11%)
≥ 10 a < 20 x LSN	1 (3%)
≥ 20 x LSN	0

Entre os 19 pacientes que foram incluídos no estudo de extensão (AEGR-733-012) após o estudo clínico de HFHo, um descontinuou devido a aumento de transaminases que persistiu apesar de diversas reduções da dose, e um descontinuou temporariamente devido a transaminases acentuadamente elevadas (ALT 24x LSN, AST 13x LSN) que tiveram diversas causas possíveis, incluindo uma interação medicamentosa entre LOJUXTA (mesilato de lomitapida) e o forte inibidor de CYP3A4, a claritromicina.

As alterações de enzimas hepáticas podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, porém, ocorrem mais frequentemente durante o aumento de dose.

Esteatose hepática

A gordura hepática foi avaliada de forma prospectiva utilizando espectroscopia por ressonância magnética (EMR) em todos os pacientes elegíveis durante o estudo clínico de HFHo. Após 26 semanas, o aumento absoluto mediano na gordura hepática em relação ao período basal foi de 6%, e o aumento absoluto médio foi de 8% (faixa de 0% a 30%). Após 78 semanas, o aumento absoluto mediano na gordura hepática em relação ao período basal foi de 6%, e o aumento absoluto médio foi de 7% (intervalo de 0% a 18%). Após 222 semanas, o aumento absoluto

mediano na gordura hepática em comparação ao período basal foi de 12% e o aumento absoluto médio foi de 11,5%. Entre os 23 pacientes com dados avaliáveis, em pelo menos uma ocasião durante o estudo, 18 (78%) exibiram um aumento na gordura hepática >5% e 3 (13%) exibiram um aumento >20%. Após 222 semanas, 20 dos 23 pacientes com dados avaliáveis, em pelo menos uma ocasião durante o estudo clínico, apresentaram um aumento na gordura hepática >5%. Dados de indivíduos que tiveram medições repetidas após interromper LOJUXTA (mesilato de lomitapida) demonstram que o acúmulo de gordura é reversível, mas não se sabe se sequelas histológicas permanecem.

Atenção: este produto se trata de um novo medicamento e, embora pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa. Notifique também por meio da Chiesi Farmacêutica no número 0800 110 4525 ou www.chiesi.com.br.

Esse medicamento foi registrado por meio de um procedimento especial, conforme previsão da Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, considerando a raridade da doença para qual está indicado e a condição séria debilitante que esta representa. Dados complementares e provas adicionais ainda serão submetidos à Anvisa, após a concessão do registro do medicamento. A revisão desses novos dados pela Anvisa poderá implicar a alteração das informações descritas nesta bula ou mesmo a alteração do status do registro do medicamento.

10. SUPERDOSE:

Uma vez que não há relato de superdosagem nos estudos clínicos, os sinais e sintomas de superdosagem são desconhecidos. Não há tratamento específico no evento de uma superdosagem de LOJUXTA (mesilato de lomitapida). No evento de uma superdosagem, o paciente deve receber tratamento sintomático e medidas de suporte instituídas conforme necessário. Exames hepáticos devem ser monitorados. É improvável que a hemodiálise seja benéfica uma vez que lomitapida é altamente ligada às proteínas.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro nº: 1.0058.0124

Registrado e Importado por:

CHIESI Farmacêutica Ltda.

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 – Estrada dos Romeiros Km 39,2 – Santana de Parnaíba – SP

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 – ® Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800-1104525

www.chiesi.com.br

Produzido e embalado por (embalagem primária):

Catalent CTS – Kansas - EUA

Embalado (embalagem secundária) por:

Pharma Packaging Solutions, LLC dba Tjoapack, LLC – Clinton - EUA

Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em XX/XX/XXXX.



LOJUXTA_CAP DURA_100580124_VPS3

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/08/2024	1065128/24-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2023	1422717/23-2	11200 – MEDICAME NTO NOVO – Solicitação de Transferênci a de Titularidade de Registro (operação comercial)	06/05/2024	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	TODAS
30/06/2025	0854196/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE EU DEVO SABER ANTES DE TOMAR ESSE MEDICAMENTO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESSE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP2/VPS2	TODAS

A ser gerado	A ser gerado	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	COMPOSIÇÃO 4. O QUE EU DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP3/VPS3	TODAS
--------------	--------------	--	----	----	----	----	---	----------	-------