

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lytgobi 4 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 4 mg de futibatinib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 5,4 mg contém de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, branco, redondo (6 mm), com gravação “4MG” de um lado e “FBN” no verso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Lytgobi em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado com uma fusão ou rearranjo do recetor do fator de crescimento 2 do fibroblasto (FGFR2) que tenham progredido após, pelo menos, uma linha de terapêutica sistémica anterior.

4.2. Posologia e modo de administração

O tratamento com Lytgobi deve ser iniciado por um médico experiente no diagnóstico e tratamento de doentes com cancro do trato biliar.

A presença de fusões ou rearranjos no gene FGFR2 deve ser confirmada por um teste de diagnóstico apropriado antes do início da terapêutica com Lytgobi.

Posologia

A dose inicial recomendada é de 20 mg de futibatinib tomado por via oral uma vez por dia.

Se falhar uma dose de futibatinib por mais de 12 horas ou ocorrer vómitos após a toma de uma dose, não deve ser administrada uma dose adicional e o tratamento deve ser retomado com a dose seguinte programada.

O tratamento deve continuar até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Em todos os doentes, recomendam-se restrições dietéticas que limitem a ingestão de fosfato, como parte da gestão da hiperfosfatemia. Deve ser iniciada uma terapêutica de diminuição de fosfato

quando o nível de fosfato sérico for $\geq 5,5$ mg/dl. Se o nível de fosfato sérico for > 7 mg/dl, a dose de futibatnib deve ser modificada com base na duração e gravidade da hiperfosfatemia (ver Tabela 2). A hiperfosfatemia prolongada pode provocar mineralização dos tecidos moles, incluindo calcificação cutânea, calcificação vascular e calcificação do miocárdio (ver secção 4.4).

Se o tratamento de Lytgobi for interrompido ou o nível de fosfato sérico descer abaixo do intervalo normal, deve ser descontinuada a terapêutica e a dieta de diminuição de fosfato. A hipofosfatemia grave pode apresentar-se com confusão, convulsões, resultados neurológicos focais, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, fraqueza muscular, rabdomiólise e anemia hemolítica.

Ajuste da dose devido a interação medicamentosa

Utilização concomitante de futibatnib com inibidores fortes do CYP3A/P-gp

Deve ser evitada a coadministração de futibatnib com inibidores fortes do CYP3A4/P-gp, tais como o itraconazol (ver secções 4.4 e 4.5). Se tal não for possível, deve ser considerada uma redução da dose de futibatnib, com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade, para o próximo nível inferior.

Utilização concomitante de futibatnib com indutores fortes ou moderados do CYP3A/P-gp

Deve ser evitada a coadministração de futibatnib com indutores fortes ou moderados do CYP3A4/P-gp, tais como rifampicina (ver secções 4.4 e 4.5). Se tal não for possível, deve ser considerado um aumento gradual da dose de futibatnib com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade.

Gestão de toxicidades

Devem ser consideradas modificações ou interrupções da dose para a gestão de toxicidades. Os níveis recomendados de redução de dose são fornecidos na Tabela 1.

Tabela 1: Níveis recomendados de redução de dose de futibatnib

Dose	Níveis de redução de dose	
	Primeiro	Segundo
20 mg por via oral uma vez por dia	16 mg por via oral uma vez por dia	12 mg por via oral uma vez por dia

O tratamento deve ser permanentemente descontinuado se o doente não conseguir tolerar 12 mg de futibatnib uma vez por dia.

As modificações de dose para hiperfosfatemia estão disponibilizadas na Tabela 2.

Tabela 2: Modificações de dose para hiperfosfatemia

Reações adversas	Alteração da dose de futibatnib
Fosfato sérico $\geq 5,5$ mg/dl - ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar terapêutica de redução de fosfato e monitorizar fosfato sérico uma vez por semana • Futibatnib deve ser continuado na dose atual
Fosfato sérico >7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar/intensificar terapêutica de redução de fosfato e monitorizar fosfato sérico uma vez por semana E • Reduzir a dose de futibatnib para a próxima dose inferior <ul style="list-style-type: none"> – Se o fosfato sérico diminuir até $\leq 7,0$ mg/dl no prazo de 2 semanas após redução da dose, continuar nesta dose reduzida – Se fosfato sérico não for $\leq 7,0$ mg/dl no prazo de 2 semanas, reduzir mais o futibatnib para a dose inferior seguinte – Se o fosfato sérico não for $\leq 7,0$ mg/dl no prazo de 2 semanas após a segunda redução de dose, suspender futibatnib até que o fosfato sérico seja $\leq 7,0$ mg/dl e retomar a dose anterior à suspensão
Fosfato sérico >10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar/intensificar terapêutica de diminuição de fosfato e monitorizar semanalmente o fosfato sérico E • Suspender futibatnib até que o fosfato seja $\leq 7,0$ mg/dl e retomar

	futibatinib na dose inferior seguinte <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente futibatinib se o fosfato sérico não for $\leq 7,0$ mg/dl no prazo de 2 semanas após 2 reduções da dose
--	--

As modificações de dose para o descolamento seroso da retina estão disponibilizadas na Tabela 3.

Tabela 3: Modificações de dose para o descolamento seroso da retina

Reações adversas	Alteração da dose de futibatinib
Assintomática	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar futibatinib na dose atual. A monitorização deve ser realizada conforme descrito na secção 4.4.
Diminuição moderada da acuidade visual (melhor acuidade visual corrigida 20/40 ou melhor ou ≤ 3 linhas de visão diminuída desde a situação basal); limitando atividades instrumentais da vida diária	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender futibatinib. Se melhorar nas avaliações subsequentes, o futibatinib deve ser retomado no nível de dose inferior seguinte. • Se os sintomas ocorrerem novamente ou persistirem ou a avaliação não melhorar, deve ser considerada a descontinuação permanente de futibatinib com base no estado clínico.
Diminuição considerável da acuidade visual (melhor acuidade visual corrigida pior que 20/40 ou >3 linhas de visão diminuída desde a situação basal até 20/200); limitando atividades instrumentais da vida diária	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender futibatinib até resolução. Se melhorar nas avaliações subsequentes, o futibatinib deve ser retomado numa dose 2 níveis mais baixos. • Se os sintomas ocorrerem novamente ou persistirem ou a avaliação não melhorar, deve ser considerada a descontinuação permanente de futibatinib com base no estado clínico.
Acuidade visual pior que 20/200 no olho afetado; limitando atividades da vida diária	<ul style="list-style-type: none"> • Deve ser considerada a interrupção permanente de futibatinib com base no estado clínico.

Modificações de dose para outras reações adversas estão disponibilizadas na Tabela 4.

Tabela 4: Modificações de dose para outras reações adversas

Outras reações adversas	Grau 3 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender futibatinib até resolução da toxicidade para Grau 1 ou situação basal, depois retomar futibatinib <ul style="list-style-type: none"> – para toxicidades hematológicas resolvidas dentro de 1 semana, na dose anterior à suspensão. – para outras reações adversas, na dose mais baixa seguinte.
	Grau 4 ^a	Descontinuar permanentemente futibatinib

^a Gravidade conforme definido pelos Critérios Terminológicos Comuns para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro (NCI CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 4.03).

Populações especiais

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos específicos em doentes idosos (com idade ≥ 65 anos) (ver secção 5.1).

Compromisso renal

Não é recomendado nenhum ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro e moderado (depuração da creatinina [CLcr] 30 a 89 ml/min estimada por Cockcroft-Gault). Não existem dados de doentes com compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min) ou de doentes com doença renal terminal a receber hemodiálise intermitente e, por conseguinte, não podem ser feitas recomendações posológicas (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose quando se administrar futibatinib em doentes com compromisso

hepático ligeira (classe A de Child-Pugh), moderada (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh). No entanto, não existem dados de segurança em doentes com compromisso hepático grave. (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de futibatiniib em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Lytgobi é para via oral. Os comprimidos devem ser tomados com ou sem alimentos à mesma hora em cada dia. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros para assegurar que é administrada a dose completa.

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia é um efeito farmacodinâmico esperado com a administração de futibatiniib (ver secção 5.1). A hiperfosfatemia prolongada pode provocar mineralização dos tecidos moles, incluindo calcificação cutânea, calcificação vascular e calcificação do miocárdio, anemia, hiperparatireoidismo, e hipocalcemia que pode causar câibras musculares, prolongamento do intervalo QT e arritmias (ver secção 4.2).

As recomendações para gestão de hiperfosfatemia incluem restrição dietética de fosfato, administração de terapêutica de diminuição de fosfato, e modificação de dose quando necessário (ver secção 4.2).

A terapêutica de diminuição de fosfato foi utilizada por 83,4% dos doentes durante o tratamento com futibatiniib (ver secção 4.8).

Descolamento seroso da retina

O futibatiniib pode causar descolamento seroso da retina, que se pode apresentar como sintomas de visão desfocada, “moscas volantes” na visão, ou ftopsia (ver secção 4.8). Isto pode influenciar moderadamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.7)

Deve ser realizado exame oftalmológico antes de iniciar a terapêutica, 6 semanas depois, e com urgência em qualquer altura para sintomas visuais. Para reações de descolamento seroso da retina, devem ser seguidas as diretrizes de modificação de dose (ver secção 4.2).

Durante a realização do estudo clínico, não houve monitorização de rotina, incluindo tomografia de coerência ótica (optical coherence tomography, OCT), para detetar descolamento seroso assintomático da retina; portanto, a incidência de descolamento seroso assintomático da retina com futibatiniib é desconhecida.

Deve ser prestada especial atenção aos doentes que tenham afeções oculares clinicamente significativas, tais como perturbações da retina, incluindo mas não limitadas a, retinopatia serosa central, degeneração macular ou da retina, retinopatia diabética, e descolamento anterior da retina.

Olho seco

Futibatiniib pode causar olho seco (ver secção 4.8). Os doentes devem usar emolientes oculares, para prevenir ou tratar olhos secos, conforme necessário.

Toxicidade embriofetal

Com base no mecanismo de ação e resultados de um estudo animal (ver secção 5.3), o futibatiniib pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. As mulheres grávidas devem ser

advertidas sobre os potenciais riscos para o feto. Deve ser utilizado um método eficaz de contraceção pelas mulheres com potencial de engravidar e pelos homens com parceiras com potencial de engravidar durante o tratamento com Lytgobi e durante 1 semana após a conclusão da terapêutica, devem ser aplicados métodos de barreira como uma segunda forma de contraceção para evitar a gravidez (ver secção 4.6). Deve ser realizado um teste de gravidez antes do início do tratamento para excluir uma gravidez.

Combinação com inibidores fortes do CYP3A/P-gp

Deve ser evitada a utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A/P-gp, porque pode aumentar a concentração de futibatiniib no plasma (ver secções 4.2 e 4.5).

Combinação com indutores moderados ou fortes do CYP3A/P-gp

Deve ser evitada a utilização concomitante de indutores fortes do CYP3A/P-gp, porque pode diminuir a concentração de futibatiniib no plasma (ver secções 4.2 e 4.5).

Lactose

Lytgobi contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Lytgobi contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos com futibatiniib

Inibidores do CYP3A/P-gp

A coadministração de várias doses de 200 mg de itraconazol, um inibidor forte do CYP3A/P-gp, aumentou a $C_{máx}$ de futibatiniib em 51% e a AUC em 41% após uma dose oral única de 20 mg de futibatiniib. Por conseguinte, a utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A/P-gp (por exemplo, claritromicina, itraconazol) pode aumentar a concentração de futibatiniib no plasma e deve ser evitada. Se tal não for possível, deve ser considerada uma redução da dose de futibatiniib para o nível de dose inferior seguinte com base na tolerabilidade observada (ver secções 4.2 e 4.4).

Indutores do CYP3A/P-gp

A coadministração de várias doses de 600 mg de rifampicina, um inibidor forte do CYP3A/P-gp, diminuiu a $C_{máx}$ de futibatiniib em 53% e a AUC em 64% após uma dose oral única de 20 mg de futibatiniib. Por conseguinte, a utilização concomitante de indutores moderados e fortes do CYP3A/P-gp (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz, rifampicina) pode diminuir a concentração de futibatiniib no plasma e deve ser evitada. Se tal não for possível, deve ser considerado um aumento gradual da dose de futibatiniib com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade (ver secções 4.2 e 4.4).

Inibidores da bomba de prótons

As razões médias geométricas de futibatiniib para $C_{máx}$ e AUC foram 108% e 105% respetivamente, quando coadministrado em participantes saudáveis com lansoprazol (um inibidor da bomba) relativamente a futibatiniib isoladamente. Coadministrações concomitantes de um inibidor da bomba de prótons (esomeprazol) não resultou numa alteração clinicamente importante da exposição ao futibatiniib.

Efeitos de outros medicamentos com futibatiniib

Efeito de futibatiniib no substrato do CYP3A

Com midazolam (um substrato sensível do CYP3A) as razões médias geométricas para C_{máx} e AUC foram 95% e 91% respetivamente, quando coadministrado em participantes saudáveis com futibatiniib relativamente a midazolam isoladamente. As coadministrações de futibatiniib não tiveram um impacto clinicamente significativo na exposição ao midazolam.

Efeito de futibatiniib nos substratos P-gp e BCRP

In vitro, futibatiniib é um inibidor de P-gp e BCRP. A coadministração de futibatiniib com substratos do gp-P (por ex., digoxina, dabigatrano, colquicina) ou BCRP (por ex., rosuvastatina) pode aumentar a exposição.

Efeito de futibatiniib no substrato do CYP1A2

Os estudos *in vitro* indicam que futibatiniib tem o potencial para induzir o CYP1A2. A coadministração de futibatiniib com substratos sensíveis do CYP1A2 (por exemplo, olanzapina, teofilina) pode diminuir a exposição destes e, portanto, pode afetar a sua atividade.

Contraceptivos hormonais

Desconhece-se atualmente se futibatiniib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de atuação sistémica. Por conseguinte, as mulheres que estejam a utilizar contraceptivos hormonais de atuação sistémica devem adicionar um método de barreira durante o tratamento com Lytgobi durante pelo menos 1 semana após a última dose (ver secção 4.6).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Deve ser utilizado um método eficaz de contraceção pelas mulheres com potencial para engravidar e pelos homens com parceiras em idade fértil durante o tratamento com Lytgobi e durante 1 semana após a conclusão da terapêutica. Uma vez que o efeito de futibatiniib no metabolismo e eficácia dos contraceptivos não foi investigado, devem ser aplicados métodos de barreira como uma segunda forma de contraceção, para evitar a gravidez.

Gravidez

A quantidade de dados disponíveis sobre a utilização de futibatiniib em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade embriofetal (ver secção 5.3). Lytgobi não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o benefício potencial para as mulheres justifique o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se futibatiniib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Um risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Lytgobi e durante 1 semana após a dose final.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de futibatiniib na fertilidade humana. Não foram realizados estudos de reprodução em animais com futibatiniib (ver secção 5.3). Com base na farmacologia de futibatiniib, não podem ser excluídos distúrbios da fertilidade em homens e mulheres.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de futibatiniib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado ao conduzir ou operar máquinas caso estes sintam fadiga ou perturbações visuais durante o tratamento com Lytgobi (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram hiperfosfatemia (89,7%), distúrbios nas unhas (44,1%), obstipação (37,2%), alopecia (35,2%), diarreia (33,8%), boca seca (31,0%), fadiga (31,0%),

náuseas (28,3%), pele seca (27,6%), AST aumentada (26,9%), dor abdominal (24,8%), estomatite (24,8%), vômitos (23,4%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (22,8%), artralgia (21,4%), diminuição do apetite (20,0%).

As reações adversas graves mais frequentes foram obstrução intestinal (1,4%) e a enxaqueca (1,4%).

Foi notificada interrupção permanente devido a reações adversas em 7,6% dos doentes; a reação adversa mais frequente que levou à interrupção de dose foi estomatite (1,4%), todas as outras reações adversas foram de ocorrência única.

Lista tabelar de reações adversas

A tabela 5 resume a ocorrência de reações adversas em 145 doentes tratados na população indicada do Estudo TAS-120-101. A mediana da duração da exposição de futibatnib foi 8,87 meses (min: 0,5; máx: 31,7). As reações adversas encontram-se listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos (SOC) MedDRA. As categorias de frequência são muito frequentes ($\geq 1/10$) e frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5: Reações adversas observadas na população indicada no estudo TAS-120-101 (N=145) – frequência relatada por incidência de acontecimentos emergentes do tratamento

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hiperfosfatemia Apetite diminuído Hiponatremia Hipofosfatemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Disgueisia
	Frequentes	Enxaqueca
Afeções oculares	Muito frequentes	Olho seco
	Frequentes	Descolamento seroso da retina ^a
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Estomatite Diarreia Náuseas Obstipação Boca seca Vômitos Dor abdominal
	Frequentes	Obstrução intestinal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Perturbações nas unhas ^b Pele seca Alopecia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Transaminases hepáticas aumentadas

^a Inclui descolamento seroso da retina, descolamento do epitélio pigmentado da retina, fluido subretiniano, coriorretinopatia, edema macular e maculopatia. Consulte abaixo “*Descolamento seroso da retina*”.

^b Inclui toxicidade das unhas, sensibilidade no leito ungueal, distúrbios nas unhas, descoloração das unhas, distrofia das unhas, hipertrofia das unhas, infecção das unhas, pigmentação das unhas, onicocalgia, onicoclase, onicolise, onicomadese, onicomadose e paroníquia

Descrição das reações adversas selecionadas

Hiperfosfatemia

Foi notificada hiperfosfatemia em 89,7% dos doentes tratados com futibatnib e 27,6% dos doentes tiveram acontecimentos de Grau 3, definidos como fosfato sérico > 7 mg/dl e ≤ 10 mg/dl independentemente dos sintomas clínicos. O tempo mediano para início de hiperfosfatemia de qualquer grau foi de 6,0 dias (intervalo: 3,0 a 117,0 dias).

Nenhuma das reações foram de Grau 4 ou 5 em gravidade, graves ou levaram à descontinuação de futibatnib. A interrupção de dose ocorreu em 18,6% dos doentes e a redução em 17,9% dos doentes. Foi possível gerir a hiperfosfatemia com a restrição dietética de fosfato e/ou a administração de terapêutica de diminuição de fosfato e/ou modificação de dose.

As recomendações para a gestão de hiperfosfatemia são fornecidas nas secções 4.2 e 4.4.

Descolamento seroso da retina

O descolamento seroso da retina ocorreu em 6,2% de todos os doentes tratados com futibatnib. As reações foram todas de Grau 1 ou 2 em termos de gravidade. A interrupção de dose ocorreu em 2,1% dos doentes e a redução em 2,1% dos doentes. Nenhuma das reações levou à descontinuação de futibatnib. O descolamento seroso da retina foi geralmente fácil de gerir.

As recomendações para a gestão do descolamento seroso da retina são fornecidas nas secções 4.2 e 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9. Sobredosagem

Não existem informações sobre sobredosagem de futibatnib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01 EN04

Mecanismo de ação

A sinalização do recetor do fator de crescimento do fibroblasto (FGFR) constitutivo pode apoiar a proliferação e sobrevivência das células malignas. Futibatnib é um inibidor da tirosina cinase que inibe de forma irreversível FGFR 1, 2, 3, e 4 através de ligações covalentes. Futibatnib apresentou atividade inibitória *in vitro* contra mutações de resistência (*N550H*, *V565I*, *E566G*, *K660M*) de FGFR2.

Efeitos farmacodinâmicos

Fosfato sérico

Futibatnib aumentou o nível de fosfato sérico como consequência da inibição do FGFR. É recomendada a terapêutica de diminuição de fosfato e modificações de dose para gestão da hiperfosfatemia: ver secções 4.2, 4.4 e 4.8.

Eficácia e segurança clínicas

TAS-120-101 foi um estudo multicêntrico, em regime aberto, de um único braço para avaliar a eficácia e segurança de futibatinib em doentes previamente tratados com colangiocarcinoma intra-hepático localmente avançado ou metastático não ressecável. Os doentes com terapêutica dirigida a FGFR prévia foram excluídos. A população de eficácia consiste em 103 doentes que progrediram em ou após pelo menos 1 quimioterapia anterior com gemcitabina e à base de platina e tinham fusão de FGFR2 (77,7%) ou rearranjo (22,3%), conforme determinado por testes realizados em laboratórios centrais ou locais.

Os doentes receberam futibatinib uma vez ao dia por via oral numa dose de 20 mg até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável. O critério de medição dos resultados de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (*objective response rate*, ORR) conforme determinado pela comissão de revisão independente (*independent review committee*, IRC) de acordo com o RECIST v1.1, com a duração da resposta (*duration of response*, DoR) como parâmetro de avaliação secundário.

A idade mediana foi de 58 anos (intervalo: 22 a 79 anos), 22,3% tinham ≥ 65 anos, 56,3% eram mulheres, e 49,5% eram caucasianos. Todos (100%) os doentes tiveram um estado de desempenho na situação basal do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (46,6%) ou 1 (53,4%). Todos os doentes tinham pelo menos 1 linha anterior de terapêutica sistémica, 30,1% tinham 2 linhas anteriores de terapêutica, e 23,3% tinham 3 ou mais linhas anteriores de terapêutica. Todos os doentes receberam terapêutica anterior à base de platina incluindo 91% com gemcitabina/cisplatina anterior.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 6. O tempo mediano para resposta foi de 2,5 meses (intervalo 0,7 - 7,4 meses).

Tabela 6: Resultados de eficácia

	População de eficácia avaliável (N = 103)
ORR (IC de 95%) ^a	42% (32, 52)
Resposta parcial (N)	42% (43)
Duração mediana da resposta (meses) (IC de 95%) ^b	9,7% (7,6; 17,1)
Estimativas de Kaplan-Meier de duração da resposta (IC de 95%)	
3 meses	100 (100, 100)
6 meses	85,1 (69,8; 93,1)
9 meses	52,8 (34,2; 68,3)
12 meses	37,0 (18,4; 55,7)

ORR = resposta completa + resposta parcial

IC=intervalo de confiança;

Nota: os dados são a partir de IRC de acordo com o RECIST v1.1, e as respostas parciais e totais são confirmadas.

^a O IC de 95% foi calculado utilizando o método de Clopper-Pearson

^b O IC de 95% foi construído com base num IC transformado log-log para a função de sobrevivida

Além da análise primária aqui apresentada, foi realizada uma análise provisória sem planos para parar o estudo. Os resultados de ambas as análises foram consistentes. A análise primária para a DoR incluiu a censura para novo tratamento anticancerígeno ou doença progressiva ou morte após duas ou mais avaliações do tumor perdidas, ou pelo menos 21 dias após descontinuação do tratamento.

Doentes geriátricos

No estudo clínico de futibatinib, 22,3% dos doentes tinham 65 anos ou mais. Não foi detetada diferença na eficácia entre estes doentes e em doentes < 65 anos de idade.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lytgobi em todos os subgrupos da população pediátrica em tratamento de colangiocarcinoma. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de futibatinib foi avaliada em doentes com cancro avançado aos quais foi administrado 20 mg uma vez por dia, a menos que especificado em contrário.

Futibatinib apresenta farmacocinética linear no intervalo de dose de 4 a 24 mg. Foi atingido o estado estacionário após a primeira dose com uma razão média geométrica de acumulação de 1,03. A AUC_{ss} média geométrica do estado estacionário foi 790 ng·h/ml (44,7% gCV) e C_{max,ss} foi 144 ng/ml (50,3% gCV) na dosagem recomendada de 20 mg uma vez por dia.

Absorção

Tempo mediano para atingir a concentração plasmática máxima (t_{máx}) foi de 2 (intervalo: 1,2 a 22,8) horas.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de futibatinib após a administração de refeições com um elevado teor de gordura e calorias (900 calorias a 1000 calorias com aproximadamente 50% do total de teor calórico proveniente de gordura) em doentes saudáveis.

Distribuição

Futibatinib encontra-se ligado em aproximadamente 95% a proteínas do plasma humano, predominantemente a albumina e glicoproteína α 1-ácida. O volume aparente de distribuição estimado foi 66,1 l (17,5%).

Biotransformação

Futibatinib é predominantemente metabolizado pelo CYP3A (40-50%) bem como por conjugação de glutatona. (50-60%) *in vitro*. Após a administração oral de uma única dose de 20 mg de futibatinib radiomarcado em participantes adultos do sexo masculino saudáveis, a principal fração relacionada com o medicamento no plasma foi de futibatinib inalterado (59,19% da radioatividade total da amostra) num estudo de balanço de massa em humanos [¹⁴C] em participantes adultos do sexo masculino saudáveis, seguido por um metabolito inativo, um conjugado de cisteína glicina TAS-06-22952 (em > 10% da dose).

Eliminação

A semivida de eliminação média (t_{1/2}) de futibatinib foi 2,94 (26,5% CV) horas e a depuração média geométrica aparente (CL/F) foi 19,8 l/h (23,0%).

Excreção

Após uma dose oral única de aproximadamente 20 mg de futibatinib radiomarcado em participantes adultos do sexo masculino saudáveis, aproximadamente 64% da dose foi encontrada nas fezes e 6% na urina. A excreção de futibatinib na forma inalterada foi insignificante na urina ou fezes.

Interações medicamentosas

Efeito de futibatinib nas enzimas do CYP

Estudos *in vitro* indicam que futibatinib não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, e não induz o CYP2B6 ou CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

Efeito de futibatinib sobre os transportadores de fármacos

Os estudos *in vitro* indicaram que futibatínib inibiu P-gp e BCRP, mas não inibiu OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ou MATE2K em concentrações clinicamente relevantes. Futibatínib é um substrato de P-gp e do BCRP. Não se espera que a inibição do BCRP resulte em alterações clinicamente relevantes na exposição de futibatínib.

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na exposição sistémica (menos de 25% diferença na AUC) de futibatínib com base na idade (18 - 82 anos), sexo, raça/etnia, peso corporal (36 - 152 kg), compromisso renal ligeiro a moderado, ou compromisso hepático. Desconhece-se o efeito de compromisso renal grave e da diálise renal em fase final da doença renal na exposição de futibatínib (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Comparativamente a participantes com função hepática normal, a exposição sistémica após uma dose única de futibatínib foi semelhante em participantes com compromisso hepático ligeira (classe A de Child-Pugh), moderada (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.2).

Relação exposição-resposta

Foi observado um aumento dos níveis de fosfato no sangue dependente da dose após um intervalo de dose diária única de futibatínib de 4 mg a 24 mg.

Não foram observadas relações estatisticamente significativas de exposição-eficácia para ORR dentro do intervalo de exposição produzido pelo regime de futibatínib 20 mg uma vez por dia.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Os principais resultados toxicológicos após administração de dose repetida de futibatínib em ratos e cães estavam relacionados com a atividade farmacológica de futibatínib como um inibidor irreversível do FGFR, incluindo aumento do cálcio e fósforo inorgânico no plasma, mineralização ectópica em vários órgãos e tecidos, lesões no osso/cartilagem em exposições a futibatínib mais baixas do que a exposição humana na dose clínica de 20 mg. As lesões da córnea foram encontradas apenas em ratos. Estes efeitos foram reversíveis à exceção da mineralização ectópica.

Genotoxicidade

Futibatínib não foi mutagénico *in vitro* no ensaio bacteriano de mutação reversa (teste de Ames). Foi positiva no teste *in vitro* de aberração cromossómica em culturas de células do pulmão de hamster chinês (CHL/IU), mas negativa no ensaio de micronúcleos de medula óssea no rato e não induziu danos no ADN no ensaio comet em ratos. Assim, futibatínib é, no geral, não genotóxico.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com futibatínib.

Distúrbio da fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade dedicados com futibatínib. Em estudos de toxicidade de dose repetida, a administração oral de futibatínib não resultou em quaisquer achados relacionados com a dose com probabilidade de provocar distúrbios da fertilidade nos órgãos reprodutivos masculinos ou femininos.

Toxicidade no desenvolvimento

A administração oral de futibatínib em ratos-fêmea grávidos durante o período de organogénese resultou em 100% de perdas pós-implantação a 10 mg/kg por dia (aproximadamente 3,15 vezes a exposição humana por AUC na dose clínica recomendada). A 0,5 mg/kg por dia (aproximadamente 0,15 vezes a exposição humana por AUC na dose clínica recomendada), foi observada redução na média de peso corporal fetal, aumento nas malformações fetais esqueléticas e viscerais, incluindo grandes variações dos vasos sanguíneos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)

Amido de milho

Lactose mono-hidratada

Laurilsulfato de sódio

Celulose microcristalina,

Crospovidona,

Hidroxipropilcelulose (E463)

Estearato de magnésio

Revestimento de película

Hipromelose (E464)

Macrogóis

Dióxido de titânio (E 171)

Agente lustrante

Estearato de magnésio

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PCTFE laminado com suporte em película de alumínio com um comprimido por cavidade. Cada blister contém um fornecimento de 7 dias de comprimidos revestidos por película, selado dentro de uma carteira de cartão dobrável nas três embalagens, nas três seguintes doses:

- Dose diária de 20 mg: Cada carteira contém 35 comprimidos (5 comprimidos uma vez ao dia).
- Dose diária de 16 mg: Cada carteira contém 28 comprimidos (4 comprimidos uma vez ao dia).
- Dose diária de 12 mg: Cada carteira contém 21 comprimidos (3 comprimidos uma vez ao dia).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Taiho Pharma Netherlands B.V.

Barbara Strozziilaan 201

1083HN Amesterdão

Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lytgobi 4 mg comprimidos

EU/1/23/1741/001

EU/1/23/1741/002

EU/1/23/1741/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de Julho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

PCI Pharma Services (Millmount Healthcare Limited)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14º-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Por forma a confirmar a eficácia e segurança de futibatinib em doentes adultos com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado com fusões ou rearranjo do FGFR2 que progrediu após pelo menos uma linha de terapêutica sistémica, o titular da AIM deve enviar os resultados de FOENIX-CCA4 (TAS-120-205), um estudo de fase 2 de futibatinib de dose inicial de 20 mg QD (Braço A) e de 16 mg QD (Braço B) em tais doentes.	Outubro de 2027

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTEIRA DE CARTÃO PARA BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lytgobi 4 mg comprimidos revestidos por película
futibatiniib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 4 mg de futibatiniib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 comprimidos
28 comprimidos
35 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Por via oral

Dose diária de 12 mg
Dose diária de 16 mg
Dose diária de 20 mg

Tome três comprimidos uma vez por dia
Tome quatro comprimidos uma vez por dia
Tome cinco comprimidos uma vez por dia

Dia 1
Dia 2
Dia 3
Dia 4
Dia 5
Dia 6
Dia 7

Empurre o comprimido para o outro lado.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Taiho Pharma Netherlands B.V.
Barbara Strozilaan 201
1083HN Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1741/001	21 comprimidos
EU/1/23/1741/002	28 comprimidos
EU/1/23/1741/003	35 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lytgobi 4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NOS BLISTERS OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lytgobi 4 mg
futibatiniib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Lytgobi 4 mg comprimidos revestidos por película futibatínib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. Incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Lytgobi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lytgobi
3. Como tomar Lytgobi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lytgobi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lytgobi e para que é utilizado

Lytgobi contém a substância ativa futibatínib, que pertence a um grupo de medicamentos para o cancro designados inibidores da tirosina cinase. Este bloqueia a ação de uma proteína da célula chamada recetor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) que ajuda a regular o crescimento celular. As células cancerígenas podem ter uma forma anormal desta proteína. Ao bloquear o FGFR, o futibatínib pode prevenir o crescimento de tais células cancerígenas.

Lytgobi é utilizado isoladamente (monoterapia) para tratar adultos com cancro do canal biliar (também conhecido como colangiocarcinoma) que se propagou ou não pode ser removido pela cirurgia em doentes que já receberam tratamento anterior, e cujo tumor tem um determinado tipo de “FGFR” anormal.

2. O que precisa de saber antes de tomar Lytgobi

Não tome Lytgobi se tem alergia a futibatínib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lytgobi se:

- lhe foi dito que tem níveis elevados de fosfato no sangue (uma condição conhecida como hiperfosfatemia) com base no resultado de uma análise ao sangue
- tem problemas de visão ou oculares, tais como problemas na retina (camadas de tecido nervoso sensíveis à luz na parte de trás do olho)

Recomendam-se exames oculares:

- antes de iniciar o tratamento com Lytgobi
- 6 semanas daí em diante ou em qualquer altura se ocorrer qualquer problema visual ou ocular.

Lytgobi pode causar o descolamento seroso da retina (a retina afasta-se da sua posição normal). Os sintomas incluem visão turva, raios de luz no campo de visão (fotopsia) e pequenas formas escuras que se movem no campo de visão (“moscas volantes”). Informe o seu médico imediatamente se tiver quaisquer problemas com a sua visão.

Lytgobi pode causar altos níveis de fosfato no seu sangue e pode levar a uma acumulação de minerais como o cálcio em diferentes tecidos do seu corpo. O seu médico pode prescrever mudanças na sua dieta, terapêutica de diminuição de fosfato, ou mudar ou parar o tratamento com Lytgobi, se necessário. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver lesões dolorosas na pele, quaisquer câibras musculares, dormência ou formigamento à volta da boca, ou um batimento cardíaco anormal.

Lytgobi pode prejudicar o feto. Se for uma mulher em idade fértil ou um homem com parceira em idade fértil tem de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 1 semana após a última dose de Lytgobi. Uma vez que é desconhecido se Lytgobi diminui a eficácia da medicação de controlo de natalidade, devem ser aplicados métodos de barreira em adição a tal medicação para evitar a gravidez.

Crianças e adolescentes

Lytgobi não deve ser administrado a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos. É desconhecido se é seguro e eficaz neste grupo etário.

Outros medicamentos e Lytgobi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, deve informar o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos para que o médico possa decidir se o seu tratamento precisa de mudar:

- **Itraconazol:** um medicamento para tratar infeções fúngicas
- **Claritromicina:** medicamentos para tratar certas infeções
- **Rifampicina:** um medicamento para tratar a tuberculose ou outras infeções
- **Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital:** medicamentos para tratar a epilepsia
- **Efavirenz:** medicamento para tratar a infeção por VIH
- **Digoxina:** um medicamento para tratar a doença cardíaca
- **Dabigatrano:** um medicamento para prevenir coágulos de sangue
- **Colchicina:** um medicamento para tratar ataques de gota
- **Rosuvastatina:** um medicamento para tratar o colesterol elevado
- **Teofilina:** um medicamento para tratar problemas respiratórios
- **Olanzapina:** um medicamento para gerir os sintomas de condições de saúde mental

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- **Informações de contraceção/gravidez para mulheres**
Não deve engravidar durante o tratamento com Lytgobi porque este medicamento pode prejudicar o seu bebé. Deve ser realizado um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento, e mulheres que possam engravidar têm de usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante 1 semana após a última dose de Lytgobi. Devem ser aplicados métodos de barreira como uma segunda forma de contraceção para evitar a gravidez. Fale com o seu médico sobre a contraceção mais adequada para si.
- **Informação de contraceção para homens**
Não deve gerar uma criança durante o tratamento com Lytgobi porque este medicamento pode prejudicar o bebé. Tem de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante 1 semana após a última dose de Lytgobi.

- **Amamentação**

Não amamentar durante o tratamento com Lytgobi e durante 1 semana após a última dose. Isto porque é desconhecido se Lytgobi consegue passar para o leite materno e pode, portanto, prejudicar o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Lytgobi pode causar efeitos secundários, tais como fadiga ou perturbações visuais. Não conduzir ou operar máquinas se isto acontecer.

Lytgobi contém lactose e sódio

Este medicamento contém lactose (encontrado no leite ou em produtos lácteos). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento. Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Lytgobi

O tratamento com Lytgobi deve ser iniciado por um médico que tem experiência no diagnóstico e tratamento do cancro do canal biliar. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é

5 comprimidos de Lytgobi 4 mg (20 mg futibatnib no total) tomados por via oral uma vez por dia. O seu médico irá ajustar a dose ou interromper o tratamento, se necessário.

Modo de administração

Engolir o comprimido inteiro com um copo de água à mesma hora todos os dias. Lytgobi pode ser tomado com alimentos ou entre refeições. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros para assegurar que é tomada a dose completa.

Duração do tratamento

Tomar Lytgobi durante o tempo prescrito pelo médico.

Se tomar mais Lytgobi do que deveria

Informe o seu médico imediatamente se tiver tomado mais Lytgobi do que deveria.

Caso se tenha esquecido de tomar Lytgobi

- Se falhar uma dose de Lytgobi por 12 horas ou menos, tome a dose em falta assim que se lembrar.
- Se falhar uma dose de Lytgobi por mais de 12 horas, ignore a dose em falta. Tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar de Lytgobi se sentir vómitos. Tome a dose seguinte à hora habitual programada.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Lytgobi

Não pare de tomar Lytgobi sem falar com o seu médico, uma vez que isto pode reduzir o sucesso da terapêutica.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, informe o seu médico imediatamente. Estes efeitos indesejáveis listados abaixo são frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas).

- Enxaqueca
- Obstrução intestinal

Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico se tiver quaisquer efeitos indesejáveis. Estes podem ocorrer com as seguintes frequências:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- níveis elevados ou reduzidos de fosfato observados em análises ao sangue
- níveis reduzidos de sódio observados em análises ao sangue
- unhas que se separam do leito ungueal, má formação da unha, alteração na cor das unhas
- prisão de ventre
- diarreia
- boca seca
- vômitos
- dor abdominal
- perda de cabelo (alopecia)
- sensação de cansaço ou fraqueza
- pele seca
- níveis elevados de enzimas hepáticas (do fígado) observados em análises ao sangue
- náuseas
- inflamação do revestimento da boca (estomatite)
- diminuição do apetite
- olho seco
- vermelhidão, inchaço, descamação ou sensibilidade, principalmente nas mãos ou pés (síndrome “palmo-plantar”)
- alteração do paladar
- dor muscular
- dor nas articulações

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Problemas oculares incluindo inflamação dos olhos ou córnea (parte frontal do olho), visão turva, súbito aparecimento de pequenas formas escuras que se movem no campo de visão (“moscas volantes”) e raios de luz no campo de visão (fotopsia).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lytgobi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister depois de VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger

o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lytgobi

- A substância ativa é futibatínib.
Cada comprimido revestido por película contém 4 mg de futibatínib.
- O(s) outro(s) componente(s) é (são):
Núcleo do comprimido: amido de milho, crospovidona, hidroxipropilcelulose, lactose monohidratada, estearato de magnésio, manitol, celulose microcristalina e sódio lauril sulfato (ver secção 2, “Lytgobi contém lactose e sódio”)
Película de revestimento: hipromelose, macrogóis e dióxido de titânio
Agente lustrante: estearato de magnésio

Qual o aspeto de Lytgobi e conteúdo da embalagem

Lytgobi 4 mg é fornecido como comprimidos revestidos por película, redondos, brancos com gravação “4MG” de um lado e “FBN” no verso.

Os comprimidos de Lytgobi são embalados num cartão blister selado dentro de uma carteira dobrável que contém um fornecimento de 7 dias, como se segue:

- Dose diária de 20 mg: Cada carteira contém 35 comprimidos (5 comprimidos uma vez ao dia).
- Dose diária de 16 mg: Cada carteira contém 28 comprimidos (4 comprimidos uma vez ao dia).
- Dose diária de 12 mg: Cada carteira contém 21 comprimidos (3 comprimidos uma vez ao dia).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Taiho Pharma Netherlands B.V.
Barbara Strozilaan 201
1083HN Amesterdão
Países Baixos

Fabricante

PCI Pharma Services (Millmount Healthcare Limited)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos.