

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lytgobi 4 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg футибатиниб (futibatinib).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 5,4 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка)

Кръгла (6 мм), бяла филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „4MG“ от едната страна и „FBN“ от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Монотерапията с Lytgobi е показана за лечение при възрастни с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином с фузия или пренареждане на рецептора за фибробластния растежен фактор 2 (FGFR2), който е с прогресия след най-малко една предходна линия на системна терапия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Lytgobi трябва да се започне от лекар с опит в диагностицирането и лечението на пациенти с рак на жлъчните пътища.

Наличието на фузии или пренареждания на гена на FGFR2 трябва да се потвърди чрез подходящ диагностичен тест преди започване на терапията с Lytgobi.

#### Дозировка

Препоръчителната начална доза е 20 mg футибатиниб, приеман перорално веднъж дневно.

Ако се пропусне една доза футибатиниб и са изминали повече от 12 часа след обичайния ѝ прием, или ако се появи повръщане след приемане на доза, не трябва да се приема допълнителна доза и лечението трябва да се възобнови със следващата планирана доза.

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

При всички пациенти се препоръчва диетичен режим, с който се ограничава приемът на фосфати с оглед овладяване на хиперфосфатемията. Трябва да се започне терапия за

понижаване нивата на фосфатите, когато нивото на серумния фосфат е  $\geq 5,5$  mg/dl. Ако нивото на серумния фосфат е  $> 7$  mg/dl, дозата футибатиниб трябва да се промени въз основа на продължителността и тежестта на хиперфосфатемията (вж. Таблица 2). Продължителната хиперфосфатемия може да предизвика минерализация на меките тъкани, включително кожна калцификация, съдова калцификация и калцификация на миокарда (вж. точка 4.4).

Ако лечението с Lytgobi бъде спряно или ако нивото на серумните фосфати спадне под границите на нормата, терапията и диетата за намаляване на нивата на фосфатите трябва да бъдат прекратени. При тежка хипофосфатемия са възможни прояви като обърканост, гърчове, огнищни неврологични находки, сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, мускулна слабост, рабдомиолиза и хемолитична анемия.

#### Коригиране на дозата поради лекарствени взаимодействия

##### *Съпътстваща употреба на футибатиниб със силни инхибитори на CYP3A/P-гр*

Трябва да се избягва едновременното приложение на футибатиниб със силни инхибитори на CYP3A4/P-гр, като итраконазол (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако това не е възможно, въз основа на внимателно наблюдение на поносимостта трябва да се обмисли намаляване на дозата футибатиниб до следващото по-ниско ниво.

##### *Съпътстваща употреба на футибатиниб със силни или умерени индуктори на CYP3A/P-гр*

Трябва да се избягва едновременното приложение на футибатиниб със силни или умерени индуктори на CYP3A4/P-гр, като рифампицин (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако това не е възможно, въз основа на внимателно наблюдение на поносимостта трябва да се обмисли постепенното увеличаване на дозата футибатиниб.

#### Контрол на токсичните прояви

За контролиране на токсичността трябва да се обмислят промени на дозата или прекъсване на прилагането. Препоръчителните нива на намаляване на дозата са представени в Таблица 1.

**Таблица 1: Препоръчителни нива на намаляване на дозата футибатиниб**

| Доза                                    | Нива на намаляване на дозата            |                                         |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 20 mg, приемани перорално веднъж дневно | Първо                                   | Второ                                   |
|                                         | 16 mg, приемани перорално веднъж дневно | 12 mg, приемани перорално веднъж дневно |

Лечението трябва да бъде окончателно прекратено, ако пациентът не е в състояние да понася 12 mg футибатиниб веднъж дневно.

Промените на дозата при хиперфосфатемия са представени в Таблица 2.

**Таблица 2: Промени на дозата при хиперфосфатемия**

| Нежелана реакция                             | Промяна на дозата футибатиниб                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Серумен фосфат $>5,5$ mg/dl – $\leq 7$ mg/dl | <ul style="list-style-type: none"> <li>Да се започне терапия за намаляване на фосфатите и да се наблюдават ежеседмично нивата на серумния фосфат</li> <li>Приемът на футибатиниб трябва да продължи при настоящата доза</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Серумен фосфат $>7$ mg/dl – $\leq 10$ mg/dl  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Да се започне/усили терапията за намаляване на фосфатите и да се наблюдават ежеседмично нивата на серумния фосфат И</li> <li>Дозата футибатиниб да се намали до следващата по-ниска доза <ul style="list-style-type: none"> <li>Ако серумният фосфат стигне нива <math>\leq 7,0</math> mg/dl в рамките на 2 седмици след намаляване на дозата, да се продължи лечението с тази намалена доза</li> <li>Ако серумният фосфат не стигне нива <math>\leq 7,0</math> mg/dl в рамките на 2 седмици, дозата футибатиниб да се намали допълнително до следващата по-ниска доза</li> </ul> </li> </ul> |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ако серумният фосфат не стигне нива <math>\leq 7,0</math> mg/dl в рамките на 2 седмици след второто намаляване на дозата, приемът на футибатиноб трябва да се спре, докато серумният фосфат не достигне нива <math>\leq 7,0</math> mg/dl, след което да се възобнови дозата преди прекратяването</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                             |
| Серумен фосфат $>10$ mg/dl | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Да се започне/усили терапията за намаляване на фосфатите и да се наблюдават нивата на серумния фосфат ежеседмично И</li> <li>• Временно да се преустанови приемът на футибатиноб, докато нивата на фосфатите не станат <math>\leq 7,0</math> mg/dl, след което да се възобнови приемът на футибатиноб при следващата по-ниска доза</li> <li>• Приемът на футибатиноб да се прекрати окончателно, ако нивата на серумния фосфат не паднат под <math>\leq 7,0</math> mg/dl в рамките на 2 седмици след 2 намалявания на дозата</li> </ul> |

В Таблица 3 са представени промени в дозата при серозно отлепване на ретината.

**Таблица 3: Промени в дозата при серозно отлепване на ретината**

| Нежелана реакция                                                                                                                                                                                                                                 | Промяна на дозата футибатиноб                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Асимптоматично                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Приемът на футибатиноб да продължи при настоящата доза. Мониторирането трябва да се извършва, както е описано в точка 4.4.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Умерено намаляване на зрителната острота (най-добре коригирана зрителна острота 20/40 или по-добра, или $\leq 3$ линии на намалено зрение спрямо изходното ниво); ограничаване на дейностите, свързани с използване на инструменти в ежедневието | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Приемът на футибатиноб да бъде спрян. Ако при следващия преглед има подобрение, футибатиноб трябва да се възобнови при следващото по-ниско дозово ниво. Ако симптомите рецидивират, продължават или прегледът не отчита подобрение, трябва да се обмисли окончателно прекратяване на приема на футибатиноб въз основа на клиничния статус.</li> </ul>                                     |
| Забележимо намаляване на зрителната острота (най-добре коригирана зрителна острота, по-лоша от 20/40, или $\leq 3$ линии на намалено зрение спрямо изходното ниво, до 20/200); ограничаване на дейностите в ежедневието                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Приемът на футибатиноб да бъде временно спрян до отшумяване на симптомите. Ако при следващия преглед има подобрение, футибатиноб може да се възобнови с 2 нива по-ниска доза от настоящата. Ако симптомите рецидивират, продължават или прегледът не отчита подобрение, трябва да се обмисли окончателно прекратяване на приема на футибатиноб въз основа на клиничния статус.</li> </ul> |
| Зрителна острота, по-лоша от 20/200 в засегнатото око; ограничаване на дейностите в ежедневието                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Трябва да се обмисли окончателното прекратяване на приема на футибатиноб въз основа на клиничния статус.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                       |

В Таблица 4 са представени промените в дозата при други нежелани реакции.

**Таблица 4: Промени в дозата при други нежелани реакции**

|                        |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Други нежелани реакции | Степен 3 <sup>a</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Приемът на футибатиноб да бъде временно спрян до отшумяване на токсичността до Степен 1 или до изходното ниво, след това да се възобнови <ul style="list-style-type: none"> <li>– за хематологична токсичност, която отшумява в рамките на 1 седмица, при дозата от преди спирането.</li> <li>– за други нежелани реакции, при следващата по-ниска доза.</li> </ul> </li> </ul> |
|------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                       |                                              |
|--|-----------------------|----------------------------------------------|
|  | Степен 4 <sup>a</sup> | Окончателно спиране на приема на футибатиниб |
|--|-----------------------|----------------------------------------------|

<sup>a</sup> Тежестта се определя според Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт—(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE, версия 4.03).

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Не се налага специална корекция на дозата при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) (вж. точка 5.1).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CLcr] 30-89 ml/min, изчислен по Cockcroft-Gault). Липсват данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане (CLcr  $< 30$  ml/min) или за пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на интермитентна хемодиализа и затова не може да се даде препоръка за дозиране (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага корекция на дозата при приложение на футибатиниб на пациенти с лека (клас А по Child-Pugh), умерена (клас В по Child-Pugh) или тежка степен (клас С по Child-Pugh) на чернодробно увреждане. Обаче липсват данни за безопасност при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на футибатиниб при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Lytgobi е предназначен за перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат със или без храна приблизително по едно и също време всеки ден. Таблетките трябва да се гълтат цели, за да се гарантира прилагането на цялата доза.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Хиперфосфатемия

Хиперфосфатемията е фармакодинамичен ефект, очакван при приложение на футибатиниб (вж. точка 5.1). Продължителната хиперфосфатемия може да причини минерализация на меките тъкани, включително кожна калцификация, съдова калцификация и калцификация на миокарда, анемия, хиперпаратиреоидизъм и хипокалцемия, които могат да доведат до мускулни крампи, удължаване на QT интервала и аритмии (вж. точка 4.2).

Препоръките за справяне с хиперфосфатемията включват ограничаване на фосфатите в храната, прилагане на терапия за понижаване на фосфатите и промяна на дозата, когато е необходимо (вж. точка 4.2).

По време на лечението с футибатиниб 83,4% от пациентите са прилагали терапия за понижаване на фосфатите (вж. точка 4.8).

### Серозно отлепване на ретината

Футибатиниб може да причини серозно отлепване на ретината, което може да се прояви със симптоми като замъглено зрение, плаващи мътнини пред очите или фотопсия (вж. точка 4.8). Това може да повлияе в умерена степен способността за шофиране и работа с машини при

някои пациенти (вж. точка 4.7).

Офталмологичен преглед за зрителни симптоми трябва да се извърши преди започване на лечението, 6 седмици след това и по спешност по всяко време. При реакции, свързани със серозно отлепване на ретината трябва да се следват насоките за промяна на дозата (вж. точка 4.2).

При провеждането на клиничното проучване не е имало рутинно наблюдение, включително оптична кохерентна томография (ОКТ), за откриване на асимптоматично серозно отлепване на ретината; затова честотата на асимптоматично серозно отлепване на ретината при лечение с футибатиниб не е известна.

Трябва да се подхожда с особено внимание при пациенти, които имат клинично значими медицински нарушения на очите, като нарушения на ретината, включително, но не само, централна серозна ретинопатия, макулна/ретинална дегенерация, диабетна ретинопатия и предишно отлепване на ретината.

#### Сухо око

Футибатиниб може да причини синдрома „сухо око“ (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да използват успокояващи средства за очи, за да предотвратят или лекуват синдрома на сухото око, ако е необходимо.

#### Ембриофетална токсичност

Въз основа на механизма на действие и находките в проучване при животни (вж. точка 5.3), футибатиниб може да причини увреждане на плода, когато се прилага при бременна жена. Бременните жени трябва да бъдат уведомени относно потенциалния риск за плода. При жени с детероден потенциал и при мъже с партньорки с детероден потенциал по време на лечението с Lytgobi и в продължение на 1 седмица след завършване на терапията трябва да се използва ефективен метод за контрацепция, а като втора мярка за контрацепция трябва да се прилагат бариерни методи (вж. точка 4.6). Преди започване на лечението трябва да се направи тест за бременност, за да се изключи бременност.

#### Комбинация със силни инхибитори на CYP3A/P-gp

Трябва да се избягва съпътстваща употреба на силни инхибитори на CYP3A/P-gp, защото това може да повиши плазмената концентрация на футибатиниб (вж. точки 4.2 и 4.5).

#### Комбинация със силни или умерени индуктори на CYP3A/P-gp

Трябва да се избягва съпътстваща употреба на силни или умерени индуктори на CYP3A/P-gp, защото това може да намали плазмената концентрация на футибатиниб (вж. точки 4.2 и 4.5).

#### Лактоза

Lytgobi съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху футибатиниб

##### Инхибитори на CYP3A/P-gp

Едновременното многократно приложение на дози 200 mg итраконазол, силен инхибитор на CYP3A/P-gp, повишава максималната концентрация ( $C_{max}$ ) на футибатиниб с 51% и площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) с 41% след еднократна перорална доза 20 mg

футибатиниб. Поради това едновременната употреба на силни инхибитори на CYP3A/P-gr (напр. кларитромицин, итраконазол) може да повиши плазмената концентрация на футибатиниб и трябва да се избягва. Ако това не е възможно, трябва да се обмисли намаляване на дозата на футибатиниб до следващото по-ниско дозово ниво въз основа на наблюдаваната поносимост (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Индуктори на CYP3A/P-gr

Едновременното многократно приложение на дози 600 mg рифампин, силен индуктор на CYP3A/P-gr, понижава  $C_{max}$  на футибатиниб с 53% и AUC с 64% след еднократна перорална доза 20 mg футибатиниб. Затова едновременната употреба на силни и умерени индуктори на CYP3A/P-gr (напр. карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал, ефавиренц, рифампин) може да намали плазмената концентрация на футибатиниб и трябва да се избягва. Ако това не е възможно, трябва да се обмисли постепенното увеличаване на дозата футибатиниб въз основа на внимателно наблюдение на поносимостта (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Инхибитори на протонната помпа (ИПП)

Средно геометричните съотношения за  $C_{max}$  и AUC на футибатиниб са съответно 108% и 105%, когато се прилагат едновременно при здрави участници с ланзопразол (инхибитор на протонната помпа) спрямо футибатиниб самостоятелно. Едновременното приложение на инхибитор на протонната помпа (ланзопразол) не води до клинично значима промяна в експозицията на футибатиниб.

#### Ефект на футибатиниб върху други лекарствени продукти

##### Ефект на футибатиниб върху субстрат на CYP3A

Средно геометричните съотношения за  $C_{max}$  и AUC на мидазолам (чувствителен на CYP3A субстрат) са съответно 95% и 91%, когато се прилагат едновременно при здрави участници с футибатиниб спрямо монотерапия с мидазолам. Едновременното приложение с футибатиниб не оказва клинично значимо влияние върху експозицията на мидазолам.

##### Ефект на футибатиниб върху субстрати на P-gr и BCRP

*In vitro* проучванията показват, че футибатиниб е инхибитор на P-gr и BCRP. Едновременното приложение на футибатиниб със субстрати на P-gr (напр. дигоксин, дабигатран, колхицин) или BCRP (напр. розувастатин) може да увеличи тяхната експозиция.

##### Ефект на футибатиниб върху субстрати на CYP1A2

*In vitro* проучванията показват, че футибатиниб има потенциал да индуцира CYP1A2. Едновременното приложение на футибатиниб с чувствителни CYP1A2 субстрати (напр. оланзапин, теофилин) може да намали тяхната експозиция и следователно да повлияе на тяхната активност.

#### Хормонални контрацептиви

Понастоящем не е известно дали футибатиниб може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви със системно действие. Поради това жените, използващи хормонални контрацептиви със системно действие, трябва да добавят бариерен метод по време на лечението с Lytgobi и в продължение на поне 1 седмица след последната доза (вж. точка 4.6).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

При жени с детероден потенциал и при мъже с партньорки с детероден потенциал по време на лечението с Lytgobi и в продължение на 1 седмица след завършване на терапията трябва да се използва ефективен метод за контрацепция. Тъй като ефектът на футибатиниб върху метаболизма и ефикасността на контрацептивите не е изследван, е необходимо да се прилагат бариерни методи като втора мярка за контрацепция, за да се избегне бременност.

### Бременност

Липсват данни от употребата на футибатиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3). Lytgobi не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за жените не оправдава потенциалния риск за плода.

### Кърмене

Не е известно дали футибатиниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора. Не може да се изключи риск за кърмените новородени/кърмачета. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Lytgobi и в продължение на 1 седмица след последната доза.

### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на футибатиниб върху фертилитета при хора. Проучвания с футибатиниб по отношение на фертилитета при животни не са провеждани (вж. точка 5.3). Въз основа на фармакологията на футибатиниб не може да се изключи увреждане на мъжкия и женския фертилитет.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Футибатиниб повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини, в случай че изпитат умора или зрителни смущения по време на лечението с Lytgobi (вж. точка 4.4).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите ( $\geq 20\%$ ) нежелани реакции са хиперфосфатемия (89,7%), нарушения на ноктите (44,1%), запек (37,2%), алопеция (35,2%), диария (33,8%), сухота в устата (31,0%), умора (31,0%), гадене (28,3%), суха кожа (27,6%), повишени нива на аспартат аминотрансфераза (AST) (26,9%), коремна болка (24,8%), стоматит (24,8%), повръщане (23,4%), синдром на палмаро-плантарна еритродизестезия (22,8%), артралгия (21,4%) и намален апетит (20,0%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са чревна обструкция (1,4%) и мигрена (1,4%).

Окончателно прекратяване поради нежелани реакции е съобщено при 7,6% от пациентите; най-честата нежелана реакция, довела до прекратяване на дозата, е стоматит (1,4%), всички други нежелани реакции са се проявили еднократно.

### Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 5 са обобщени нежеланите реакции, възникнали при 145 пациенти, лекувани в посочената популация на проучване TAS-120-101. Медианата на продължителността на експозицията на футибатиниб е 8,87 месеца (мин.: 0,5, макс.: 31,7). Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас (COK) по MedDRA. Категориите по честота се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ) и чести (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 5: Нежелани реакции, наблюдавани в посочената популация на проучването TAS-120-101 (N=145) – съобщената честота е според честотата на събитията, чиято поява е свързана с лечението**

| Системо-органен клас                 | Честота     | Нежелани реакции                                                     |
|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на метаболизма и храненето | Много чести | Хиперфосфатемия<br>Намален апетит<br>Хипонатриемия<br>Хипофосфатемия |

|                                                  |             |                                                                                                             |
|--------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на нервната система                    | Много чести | Дисгеузия                                                                                                   |
|                                                  | Чести       | Мигрена                                                                                                     |
| Нарушения на очите                               | Много чести | Сухо око                                                                                                    |
|                                                  | Чести       | Серозно отлепване на ретината <sup>a</sup>                                                                  |
| Стомашно-чревни нарушения                        | Много чести | Стоматит<br>Диария<br>Гадене<br>Запек<br>Сухота в устата<br>Повръщане<br>Коремна болка                      |
|                                                  | Чести       | Чревна обструкция                                                                                           |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан           | Много чести | Синдром на палмаро-плантарна еритродизестезия<br>Нарушения на ноктите <sup>b</sup><br>Суха кожа<br>Алопеция |
|                                                  | Чести       | Миаалгия<br>Артралгия                                                                                       |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Умора                                                                                                       |
| Изследвания                                      | Много чести | Повишаване на нивата на чернодробните трансминази                                                           |

<sup>a</sup> Включва серозно отлепване на ретината, отлепване на пигментния епител на ретината, субретинална течност, хориоретинопатия, макулен едем и макулопатия. Вижте по-долу „Серозно отлепване на ретината“.

<sup>b</sup> Включва токсичност за ноктите, болезненост на нокътното легло, нарушение на ноктите, обезцветяване на ноктите, дистрофия на ноктите, хипертрофия на ноктите, инфекция на ноктите, пигментация на ноктите, онихалгия, онихоклазия, онихолиза, онихомадеза, онихомикоза и паронихия

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Хиперфосфатемия

За хиперфосфатемия се съобщава при 89,7% от пациентите, лекувани с футибатиниб, а 27,6% от пациентите са имали събития степен 3, дефинирани като ниво на серумен фосфат >7 mg/dl и ≤10 mg/dl, независимо от клиничните симптоми. Медианата на времето до появата на хиперфосфатемия от която и да е степен е 6,0 дни (диапазон: 3,0 до 117,0 дни).

Нито една от реакциите не е с тежест степен 4 или 5, нито е сериозна или довела до прекратяване на приема на футибатиниб. Прекъсване на прилагането се е наложило при 18,6% от пациентите, а намаляване на дозата – при 17,9% от пациентите. Хиперфосфатемията е овладявана с ограничаване на фосфатите в храната и/или прилагане на терапия за намаляване на фосфатите, и/или промяна на дозата.

Препоръките за овладяване на хиперфосфатемия са дадени в точки 4.2 и 4.4.

##### Серозно отлепване на ретината

Серозно отлепване на ретината е настъпило при 6,2% от всички пациенти, лекувани с футибатиниб. Всички реакции са с тежест степен 1 или 2. Прекъсване на прилагането се е наложило при 2,1% от пациентите, а намаляване на дозата – при 2,1% от пациентите. Нито една от реакциите не е довела до прекратяване на приема на футибатиниб. Серозното отлепване на ретината като цяло се овладява.

Препоръките за лечение на серозно отлепване на ретината са дадени в точки 4.2 и 4.4.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

### **4.9 Предозиране**

Липсват данни за предозиране на футибатиниб.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01 EN04

#### Механизъм на действие

Конститутивното активиране на сигналните пътища на рецептора на фибробластния растежен фактор (fibroblast growth factor receptor, FGFR) може да подпомогне пролиферацията и оцеляването на малигнени клетки. Футибатиниб е инхибитор на тирозин киназата, който необратимо инхибира FGFR 1, 2, 3 и 4 чрез ковалентно свързване. Футибатиниб проявява *in vitro* инхибиторна активност срещу резистентни мутации на FGFR2 (N550H, V565I, E566G, K660M).

#### Фармакодинамични ефекти

##### Серумен фосфат

Футибатиниб е довел до повишаване на серумните нива на фосфатите като следствие от инхибирането на FGFR.

Препоръчва се терапия за понижаване на нивата на фосфатите и промени на дозата за овладяване на хиперфосфатемията: вижте точки 4.2, 4.4 и 4.8.

#### Клинична ефикасност и безопасност

TAS-120-101 е многоцентрово, открито проучване с едно рамо за оценка на ефикасността и безопасността на футибатиниб при лекувани преди това пациенти с неоперабилен локално авансирал или метастатичен интрахепатален холангиокарцином. Изключени са пациентите с предходна терапия, насочена към FGFR. Популацията за ефикасност се състои от 103 пациенти, които са прогресирали при или след най-малко 1 предходна химиотерапия с гемцитабин и платина и са имали фузия (77,7%) или пренареждане (22,3%) на FGFR2, както е определено от изследванията, извършени в централна или местни лаборатории.

Пациентите са получавали футибатиниб перорално веднъж дневно в доза 20 mg до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Първичният измерител на резултата за ефикасност е честота на обективен отговор (ORR), определен от независимата комисия за преглед на данните (independent review committee, IRC) съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), версия 1.1. и продължителност на отговора (DoR) като ключова вторична крайна точка.

Медианата на възрастта е 58 години (диапазон от 22 до 79 години), 22,3% са  $\geq 65$  години, 56,3% са жени и 49,5% са от бялата раса. Всички (100%) пациенти са имали на изходното ниво функционален статус по скалата на Източната кооперативна онкологична група (ECOG) 0 (46,6%) или 1 (53,4%). Всички пациенти са имали най-малко 1 предишна линия на системна терапия; 30,1% са имали 2 предишни линии на лечение, а 23,3% са имали 3 или повече предходни линии на лечение. Всички пациенти са получили предишна терапия на основата на платина, включително 91% с предшествващ гемцитабин/цисплатин.

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 6. Медианата на времето до отговор е 2,5 месеца (диапазон 0,7 – 7,4 месеца).

**Таблица 6: Резултати за ефикасност**

|                                                                         | <b>Популация, оценявана за ефикасност (N = 103)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| ORR (95% ДИ) <sup>a</sup>                                               | 42% (32; 52)                                        |
| Частичен отговор (PR) (N)                                               | 42% (43)                                            |
| Медиана на продължителността на отговора (месеци) (95% ДИ) <sup>b</sup> | 9,7 (7,6; 17,1)                                     |
| Оценки по Kaplan-Meier за продължителност на отговора (95% ДИ)          |                                                     |
| 3 месеца                                                                | 100 (100; 100)                                      |
| 6 месеца                                                                | 85,1 (69,8; 93,1)                                   |
| 9 месеца                                                                | 52,8 (34,2; 68,3)                                   |
| 12 месеца                                                               | 37,0 (18,4; 55,7)                                   |

ORR = пълен отговор + частичен отговор

ДИ = доверителен интервал

Забележка: Данните са от IRC по RECIST v1.1, като пълните и частичните отговори са потвърдени.

<sup>a</sup>95% ДИ е изчислен по метода на Clopper-Pearson

<sup>b</sup>95% ДИ е съставен въз основа на логаритмично трансформиран ДИ за функцията на преживяемост.

В допълнение към представения тук първичен анализ е проведен и междинен анализ, без да се планира спиране на проучването. Резултатите от двата анализа си съответстват. Първичният анализ за DoR включва цензуриране на данни при ново противораково лечение, прогресиращо заболяване или смърт след две или повече пропуснати оценки на тумора, или поне 21 дни след прекратяване на лечението.

#### Старческа възраст

В клиничното проучване на футибатиниб 22,3% от пациентите са на възраст 65 и повече години. Не е установена разлика по отношение на ефикасността между тези пациенти и при пациенти на възраст <65 години.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lutgovi във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на холангиокарцином. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

#### Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на футибатиниб е оценена при пациенти с напреднал рак, на които се прилагат 20 mg веднъж дневно, освен ако не е посочено друго.

Футибатиниб показва линейна фармакокинетика в дозовия диапазон от 4 до 24 mg. Стационарно състояние се достига след първата доза със средно геометричен индекс на кумулиране 1,03. Средно геометричната на AUC<sub>ss</sub> е 790 ng·h/ml (44,7% gCV), а C<sub>max,ss</sub> е 144 ng/ml (50,3% gCV) при препоръчителната дозировка 20 mg веднъж дневно.

### Абсорбция

Медианата на времето за достигане на пикова плазмена концентрация ( $t_{\max}$ ) е 2 часа (диапазон от 1,2 до 22,8).

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на футибатиниб след прием на висококалорийна храна с високо съдържание на мазнини (от 900 до 1 000 калории с приблизително 50% от общото калорийно съдържание на храната от мазнини) при здрави участници.

### Разпределение

Футибатиниб се свързва приблизително 95% с човешките плазмени протеини, предимно с албумин и  $\alpha 1$ -кисел гликопротеин. Изчисленият привиден обем на разпределение е 66,1 l (17,5%).

### Биотрансформация

*In vitro* футибатиниб се метаболизира предимно чрез CYP3A (40-50%), както и чрез глутатионова конюгация (50-60%). След перорално приложение на единична доза 20 mg радиоизотопно маркиран футибатиниб при здрави възрастни участници от мъжки пол, непромененият футибатиниб е основното, свързано с лекарството вещество в плазмата (59,19% от общата радиоактивност на пробата) в проучване на баланса на масите при хора [ $^{14}\text{C}$ ] при здрави възрастни участници от мъжки пол, последван от един неактивен метаболит, цистеинил глицин конюгат TAS-06-22952 (при >10% от дозата).

### Елиминиране

Средно геометричната стойност на елиминационния полуживот на футибатинаб ( $t_{1/2}$ ) е 2,94 (26,5% коефициент на вариация (CV)) часа, а средно геометричната стойност на привидния клирънс (CL/F) е 19,8 l/h (23,0%).

### Екскреция

След единична перорална доза 20 mg радиоизотопно маркиран футибатиниб при здрави възрастни участници от мъжки пол, приблизително 64% от дозата се възстановява в изпражненията и 6% в урината. Екскрецията на непроменената форма на футибатиниб е пренебрежимо малка както в урината, така и в изпражненията.

### Взаимодействия от типа “лекарство-лекарство”

#### Ефект на футибатиниб върху CYP ензимите

*In vitro* проучванията показват, че футибатиниб не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A, нито е индуктор на CYP2B6 или CYP3A4 при клинично значими концентрации.

#### Ефект на футибатиниб върху лекарствените транспортери

*In vitro* проучванията показват, че футибатиниб инхибира P-gp и BCRP, но не инхибира OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 или MATE2K при клинично значими концентрации. Футибатиниб е субстрат на P-gp и BCRP *in vitro*. Не се очаква инхибирането на BCRP да доведе до клинично значими промени в експозицията на футибатиниб.

### Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики в системната експозиция (по-малко от 25% разлика в AUC) на футибатиниб въз основа на възраст (18-82 години), пол, расова/етническа принадлежност, телесно тегло (36-152 kg), леко до умерено бъбречно увреждане или чернодробно увреждане. Ефектът на тежко бъбречно увреждане и бъбречна диализа при терминален стадий на бъбречна болест върху експозицията на футибатиниб е неизвестен (вж. точка 4.2).

### Чернодробно увреждане

В сравнение с участници с нормална чернодробна функция, системната експозиция след

единична доза футибатиниб е подобна при участници с лека (клас А по Child-Pugh), умерена (клас В по Child-Pugh) или тежка степен (клас С по Child-Pugh) на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

#### Зависимост експозиция-отговор

Зависимо от дозата увеличение на нивата на фосфатите в кръвта е наблюдавано след прием на футибатиниб в дозов диапазон от 4 mg до 24 mg веднъж дневно.

Не е наблюдавана статистически значима зависимост експозиция/ефикасност по отношение на ORR в рамките на диапазона на експозицията при схема на лечение 20 mg футибатиниб веднъж дневно.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Токсичност при многократно прилагане

Основните токсикологични находки след многократно приложение на дози футибатиниб при плъхове и кучета са свързани с фармакологичната активност на футибатиниб като необратим инхибитор на FGFR, включително повишения неорганичен фосфор и калций в плазмата, ектопичната минерализация в различни органи и тъкани, лезиите в костите/хрущялите при експозиции на футибатиниб, по-ниски от тези при хора при клинична доза от 20 mg. Лезии на роговицата са открити само при плъхове. Тези ефекти са обратими, с изключение на ектопичната минерализация.

#### Генотоксичност

Футибатиниб не е мутагенен *in vitro* при бактериалния тест за обратни мутации (тест на Ames). Резултатът от *in vitro* теста за хромозомни аберации в култивирани белодробни клетки на китайски хамстер (CHL/IU) е положителен, но този от микронуклеарния тест на костен мозък при плъхове е отрицателен и не предизвиква увреждане на ДНК при гел-електрофореза на единични клетки (comet assay) при плъхове. Следователно футибатиниб като цяло е негенотоксичен.

#### Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност на футибатиниб.

#### Нарушение на фертилитета

Не са провеждани специални проучвания на фертилитета с футибатиниб. В проучвания за токсичност при многократно прилагане, пероралното приложение на футибатиниб не води до никакви свързани с дозата находки, които може да доведат до нарушен фертилитет при мъжките или женските репродуктивни органи.

#### Токсичност за развитието

Пероралното приложение на футибатиниб при бременни плъхове през периода на органогенезата е довело до 100% пост-имплантационна загуба при 10 mg/kg на ден (приблизително 3,15 пъти експозицията при хора (AUC) при препоръчителната клинична доза). При 0,5 mg/kg на ден (приблизително 0,15 пъти експозицията при хора (AUC) при препоръчителната клинична доза) се наблюдава намалено средно телесно тегло на плода, увеличаване на скелетни и висцерални малформации на плода, включително големи вариации на кръвоносните съдове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Манитол (E421)

Царевично нишесте

Лактоза монохидрат  
Натриев лаурилсулфат  
Микрокристална целулоза  
Кросповидон  
Хидроксипропилцелулоза (Е463)  
Магнезиев стеарат

Филмово покритие  
Хипромелоза (Е464)  
Макроголи  
Титанов диоксид (Е171)

Гланц  
Магнезиев стеарат

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

4 години.

## **6.4 Специални условия за съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Ламинирани блистери от PVC/PCTFE, запечатани с алуминиево фолио с по една таблетка във всяко гнездо. Всеки блистер съдържа филмирани таблетки за 7 дни, запечатан в сгъваема картонена карта тип „портфейл“ в следните три вида опаковки с различни дневни дози:

- дневна доза 20 mg: всяка карта тип „портфейл“ съдържа 35 таблетки (5 таблетки веднъж дневно).
- дневна доза 16 mg: всяка карта тип „портфейл“ съдържа 28 таблетки (4 таблетки веднъж дневно).
- дневна доза 12 mg: всяка карта тип „портфейл“ съдържа 21 таблетки (3 таблетки веднъж дневно).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Taiho Pharma Netherlands B.V.  
Barbara Strozzeilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Lytgobi 4 mg таблетки

EU/1/23/1741/001

EU/1/23/1741/002

EU/1/23/1741/003

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 юли 2023 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**
- E. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА  
МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД  
УСЛОВИЕ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

## **Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

| Описание                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Срок                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <p>За да се потвърдят ефикасността и безопасността на футибатиниб при възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином с фузии или пренареждания на FGFR2, който е с прогресия след най-малко една предишна линия на системна терапия, ПРУ трябва да представи резултатите от проучването FOENIX-CCA4 (TAS-120-205), проучване фаза 2 на футибатиниб при начална доза 20 mg веднъж дневно (Терапевтична група А) и 16 mg веднъж дневно (Терапевтична група Б) при такива пациенти.</p> | <p>Октомври 2027 г.</p> |

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ ЗА БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lytgobi 4 mg филмирани таблетки  
футибатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg футибатиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

21 таблетки  
28 таблетки  
35 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорална употреба

12 mg дневна доза  
16 mg дневна доза  
20 mg дневна доза

Да се приемат по три таблетки веднъж дневно  
Да се приемат по четири таблетки веднъж дневно  
Да се приемат по пет таблетки веднъж дневно

Ден 1  
Ден 2  
Ден 3  
Ден 4  
Ден 5  
Ден 6  
Ден 7

Натиснете таблетката към другата страна.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Taiho Pharma Netherlands B.V.  
Barbara Strozziilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                  |             |
|------------------|-------------|
| EU/1/23/1741/001 | 21 таблетки |
| EU/1/23/1741/002 | 28 таблетки |
| EU/1/23/1741/003 | 35 таблетки |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Lytgobi 4 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА</b> |
|-------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lytgobi 4 mg  
футибатиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### **Lytgobi 4 mg филмирани таблетки** футибатиниб (futibatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Lytgobi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lytgobi
3. Как да приемате Lytgobi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lytgobi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Lytgobi и за какво се използва**

Lytgobi съдържа активното вещество футибатиниб, което принадлежи към група лекарства за лечение на рак, наречени инхибитори на тирозин киназата. Той блокира действието на протеин в клетката, наречен рецептор за фибробластен растежен фактор (FGFR), който спомага за регулиране на клетъчния растеж. Раковите клетки могат да имат изменена форма на този протеин. Чрез блокиране на FGFR футибатиниб може да предотврати растежа на такива ракови клетки.

Lytgobi се използва самостоятелно (като монотерапия) за лечение на възрастни с рак на жлъчните пътища (известен още като холангиокарцином), който се е разпространил или не може да се отстрани оперативно при пациенти, които вече са получили предишно лечение и чийто тумор има определена изменена форма на FGFR.

#### **2. Както трябва да знаете, преди да приемете Lytgobi**

**Не приемайте Lytgobi**, ако сте алергични към футибатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

#### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Lytgobi, ако:

- Ви е казано, че имате високи нива на фосфати в кръвта (състояние, известно като хиперфосфатемия) въз основа на резултат от кръвно изследване
- имате проблеми със зрението или очите, като проблеми с ретината (светлочувствителните слоеве на нервната тъкан в задната част на окото)

Препоръчват се очни прегледи:

- преди започване на лечение с Lytgobi
- 6 седмици след това или по всяко време, ако възникнат никакви зрителни или очни проблеми.

Lytgobi може да причини серозно отлепване на ретината (ретината се отдръпва от нормалното си положение). Симптомите включват замъглено зрение, проблясъци на светлина в зрителното поле (фотоопсия) и малки тъмни форми, движещи се в зрителното поле (мътнини). Кажете незабавно на Вашия лекар, ако възникнат проблеми, свързани със зрението Ви.

Lytgobi може да е причина нивата на фосфатите в кръвта да станат високи, което да доведе до натрупването на минерали, като калций, в различни тъкани на Вашето тяло. Ако е необходимо, Вашият лекар може да назначи промени в хранителния Ви режим, терапия за намаляване на фосфатите, промяна в приема или спиране на лечението с Lytgobi. Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно при поява на болезнени кожни лезии, мускулни спазми, изтръпване или мравучкане около устата или необичаен сърдечен ритъм.

Lytgobi може да увреди все още нероденото бебе. Ако сте жена в детеродна възраст или Вашата партньорка е с детероден потенциал, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 1 седмица след последната доза Lytgobi. Тъй като не е известно дали Lytgobi намалява ефективността на лекарството против забременяване, трябва да се прилагат и бариерни методи в допълнение към това лекарство, за да се избегне бременност.

### Деца и юноши

Lytgobi не трябва да се дава на деца или юноши под 18-годишна възраст. Не е известно дали е безопасен и ефективен в тази възрастова група.

### Други лекарства и Lytgobi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете никакви други лекарства.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства, така че лекарят да може да реши дали Вашето лечение трябва да се промени:

- **итраконазол:** лекарство за лечение на гъбични инфекции
- **кларитромицин:** лекарство за лечение на определени инфекции
- **рифампицин:** лекарство за лечение на туберкулоза или определени други инфекции
- **карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал:** лекарства за лечение на епилепсия
- **ефавиренц:** лекарство за лечение на ХИВ инфекция
- **дигоксин:** лекарство за лечение на сърдечни заболявания
- **дабигатран:** лекарство за предотвратяване на кръвни съсиреци
- **колхицин:** лекарство за лечение на пристъпи на подагра
- **розувастатин:** лекарство за лечение на високи нива на холестерол
- **теофилин:** лекарство за лечение на проблеми с дишането
- **оланзапин:** лекарство за овладяване на симптомите на психични заболявания

### Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### • Бременност/контрацепция – информация за жени

Не трябва да забременявате по време на лечението с Lytgobi, тъй като това лекарство може да навреди на Вашето бебе. Преди започване на лечението трябва да се направи тест за бременност. Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 1 седмица след последната доза Lytgobi. Трябва да се прилагат бариерни методи като втора мярка за контрацепция, за да се избегне бременност. Говорете с Вашия лекар за най-подходящата контрацепция за Вас.

- **Контрацепция – информация за мъже**

Не трябва да зачевате дете по време на лечението с Lytgobi, тъй като това лекарство може да навреди на бебето. Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 1 седмица след последната доза Lytgobi.

- **Кърмене**

Не кърмете по време на лечението с Lytgobi и в продължение на 1 седмица след последната доза. Това се прави, тъй като не е известно дали Lytgobi не може да премине в кърмата и следователно може да навреди на Вашето бебе.

### **Шофиране и работа с машини**

Lytgobi може да причини нежелани реакции като умора или зрителни нарушения. Не шофирайте и не работете с машини, ако това се случи.

### **Lytgobi съдържа лактоза и натрий**

Това лекарство съдържа лактоза (намира се в млякото или млечните продукти). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Lytgobi**

Лечението с Lytgobi трябва да се започне от лекар, който има опит в диагностицирането и лечението на рак на жлъчните пътища. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Препоръчителната доза е**

5 таблетки Lytgobi 4 mg (общо 20 mg футибатиниб), приемани перорално веднъж дневно. Вашият лекар ще коригира дозата или ще спре лечението, ако е необходимо.

### **Начин на приложение**

Гълтайте таблетката цяла с една чаша вода по едно и също време всеки ден. Lytgobi може да се приема с храна или между храненията. Таблетките трябва да се поглъщат цели, за да се гарантира приема на цялата доза.

### **Продължителност на лечението**

Приемайте Lytgobi толкова дълго, колкото е предписано от лекаря.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Lytgobi**

Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако сте приели повече от необходимата доза Lytgobi.

### **Ако сте пропуснали да приемете Lytgobi**

- Ако сте пропуснали доза Lytgobi и са изминали 12 или по-малко часа от времето за обичайния ѝ прием, вземете пропуснатата доза веднага щом се сетите за нея.
- Ако сте пропуснали доза Lytgobi и са изминали повече от 12 часа от времето за обичайния ѝ прием, не приемайте пропуснатата доза. Вземете следващата доза в обичайното време.
- Не приемайте двойна доза Lytgobi, ако получите повръщане. Вземете следващата си доза Lytgobi в планираното, обичайно време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на Lytgobi**

Не спирайте приема на Lytgobi, без да сте го обсъдили с Вашия лекар, тъй като това може да намали успеха на терапията.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Ако получите някоя от долупосочените сериозни нежелани реакции, трябва да кажете на Вашия лекар веднага.** Долупосочените нежелани реакции са чести (може да засегнат до 1 на 10 души).

- Мигрена
- Чревна непроходимост

#### **Други нежелани реакции**

Ако получите някакви други нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Тези нежелани реакции могат да възникнат със следните честоти:

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- високи или ниски нива на фосфатите, наблюдавани в кръвните изследвания
- ниски нива на натрий, наблюдавани в кръвните изследвания
- отделяне на ноктите от нокътното легло, влошена текстура на нокътя, промяна в цвета на ноктите
- запек
- диария
- сухота в устата
- повръщане
- коремна болка
- косопад (алопеция)
- чувство на умора или слабост
- суха кожа
- високи нива на чернодробни ензими, наблюдавани в кръвните изследвания
- гадене
- възпаление на лигавицата на устата (стоматит)
- намален апетит
- сухо око
- зачервяване, подуване, лющене или болезненост, главно по ръцете или краката (синдром „ръка-крак“)
- промени във вкусовите усещания
- мускулна болка
- болка в ставите

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Проблеми с очите, включително възпаление на очите или роговицата (предната част на окото), замъглено зрение, внезапна поява на малки тъмни форми, движещи се в зрителното поле (мътнини) и проблясъци на светлина в зрителното поле (фотопсия).

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Lytgobi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Lytgobi

- Активното вещество е футибатиниб.  
Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg футибатиниб.
- Други съставки:  
Ядро на таблетката: царевично нишесте, кросповидон, хидроксипропилцелулоза, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, манитол, микрокристална целулоза и натриев лаурил сулфат (вж. точка 2, „Lytgobi съдържа лактоза и натрий“)  
Филмово покритие: хипромелоза, макроголи и титанов диоксид  
*Гланц:* магнезиев стеарат

### Как изглежда Lytgobi и какво съдържа опаковката

Lytgobi 4 mg представляват кръгли, бели, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „4MG“ от едната страна и „FBN“ от другата страна.

Таблетките Lytgobi се предлагат в блистер-карта тип „портфейл“, съдържаща таблетки за 7 дни, както следва:

- дневна доза 20 mg: всяка карта тип „портфейл“ съдържа 35 таблетки (5 таблетки веднъж дневно).
- дневна доза 16 mg: всяка карта тип „портфейл“ съдържа 28 таблетки (4 таблетки веднъж дневно).
- дневна доза 12 mg: всяка карта тип „портфейл“ съдържа 21 таблетки (3 таблетки веднъж дневно).

### Притежател на разрешението за употреба

Taiho Pharma Netherlands B.V.  
Barbara Strozilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Нидерландия

### Производител

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

### Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“.

Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.