

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lytgobi 4 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg futibatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5,4 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Pyöreä (6 mm), valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”4MG” ja kääntöpuolella merkintä ”FBN”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lytgobi on tarkoitettu monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen kolangiokarsinoma, jossa on fibroblastin kasvutekijäreseptorin 2 (FGFR2) fuusio tai uudelleenjärjestymä, ja joka on edennyt vähintään yhden systeemisen hoitolinjan jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Lytgobi-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, joka on perehtynyt sappitiesyöpää sairastavien potilaiden diagnosointiin ja hoitoon.

FGFR2-geenin fuusioiden tai uudelleenjärjestymien esiintyminen on vahvistettava asianmukaisella diagnostisella testillä ennen Lytgobi-hoidon aloittamista.

Annostus

Suosittelun aloitusannos on 20 mg futibatinibia suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos futibatinibiannoksen ottaminen viivästyy vähintään 12 tunnilla tai jos oksentelua esiintyy annoksen ottamisen jälkeen, uutta annosta ei pidä ottaa, vaan hoitoa on jatkettava seuraavalla aikataulunmukaisella annoksella.

Hoitoa on jatkettava taudin etenemiseen tai kohtuuttomaan toksisuuteen asti.

Kaikille potilaille suositellaan fosfaattien saantia rajoittavia ruokavaliorajoituksia osana hyperfosfatemian hallintaa. Fosfaattipitoisuutta vähentävä hoito on aloitettava, kun seerumin fosfaattipitoisuus on $\geq 5,5$ mg/dl. Jos seerumin fosfaattipitoisuus on > 7 mg/dl, futibatinibin annosta

on muutettava hyperfosfatemian keston ja vaikeusasteen perusteella (ks. taulukko 2). Pitkäaikainen hyperfosfatemia voi aiheuttaa pehmytkudoksen mineralisaatiota, mukaan lukien ihon, verisuonten ja sydänlihaksen kalkkeutumista (ks. kohta 4.4).

Jos Lytgobi-hoito lopetetaan tai seerumin fosfaattipitoisuus laskee viitealueen alapuolelle, fosfaattipitoisuutta vähentävä hoito ja ruokavalio on lopetettava. Vakava hypofosfatemia sekä sekavuus, kohtaukset, fokaaliset neurologiset oireet, sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, lihasheikkous, rabdomyolyyysi ja hemolyyttinen anemia ovat mahdollisia.

Annoksen muuttaminen lääkkeiden yhteisvaikutusten takia

Futibatinibin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n/P-gp:n estäjien kanssa

Futibatinibin ja voimakkaiden CYP3A4:n/P-gp:n estäjien, kuten itrakonatsolin, samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, on harkittava siedettävyyden huolellisen seurannan perusteella futibatinibiannoksen pienentämistä seuraavalle alemmalle tasolle.

Futibatinibin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n/P-gp:n induktorien kanssa

Futibatinibin käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n/P-gp:n induktorien, kuten rifampisiinin, kanssa on vältettävä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, on harkittava futibatinibiannoksen suurentamista asteittain siedettävyyden huolellisen seurannan perusteella.

Toksisuuden hallinta

Toksisuuden hallinnassa on harkittava annoksen muuttamista tai annostelun keskeyttämistä. Suositellut annoksen pienentämistasot on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Suositellut futibatinibiannoksen pienentämistasot

Annos	Annoksen pienentämistasot	
	Ensimmäinen	Toinen
20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa	16 mg suun kautta kerran vuorokaudessa	12 mg suun kautta kerran vuorokaudessa

Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilas ei siedä annosta 12 mg futibatinibia kerran vuorokaudessa.

Hyperfosfatemian takia tehtävät annoksen muutokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Hyperfosfatemian vuoksi tehtävät annoksen muutokset

Haittavaikutus	Futibatinibiannoksen muutos
Seerumin fosfaattipitoisuus $\geq 5,5$ mg/dl – ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> Aloitetaan fosfaattipitoisuutta vähentävä hoito ja seurataan seerumin fosfaattipitoisuutta viikoittain. Futibatinibihoitoa jatketaan nykyisellä annoksella.

Seerumin fosfaattipitoisuus > 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Aloitetaan fosfaattipitoisuutta vähentävä hoito / tehostetaan sitä ja seurataan seerumin fosfaattipitoisuutta viikoittain SEKÄ • Annosta pienennetään seuraavaan pienempään annokseen. <ul style="list-style-type: none"> – Jos seerumin fosfaattipitoisuus laskee ≤ 7,0 mg:aan/dl 2 viikon sisällä annoksen pienentämisestä, jatketaan tällä pienemmällä annoksella. – Jos seerumin fosfaattipitoisuus ei ole ≤ 7,0 mg/dl 2 viikon sisällä, futibatinibin annosta pienennetään edelleen seuraavaan pienempään annokseen. – Jos seerumin fosfaattipitoisuus ei ole ≤ 7,0 mg/dl 2 viikon sisällä toisen annoksen pienentämisen jälkeen, futibatinibihoito keskeytetään, kunnes seerumin fosfaattipitoisuus on ≤ 7,0 mg/dl. Tämän jälkeen jatketaan ennen keskeyttämistä käytetyllä annoksella.
Seerumin fosfaattipitoisuus > 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Aloitetaan fosfaattipitoisuutta vähentävä hoito / tehostetaan sitä ja seurataan seerumin fosfaattipitoisuutta viikoittain SEKÄ • keskeytetään futibatinibihoito, kunnes fosfaattipitoisuus on ≤ 7,0 mg/dl, ja jatketaan futibatinibihoitoa seuraavalla pienemmällä annoksella. • Lopetetaan futibatinibihoito pysyvästi, jos seerumin fosfaattipitoisuus ei ole ≤ 7,0 mg/dl 2 viikon sisällä kahden annoksen pienentämisen jälkeen.

Taulukossa 3 esitetään annoksen muutokset seroosin verkkokalvon irtauman vuoksi.

Taulukko 3: Annoksen muutokset seroosin verkkokalvon irtauman vuoksi

Haittavaikutus	Futibatinibiannoksen muutos
Oireeton	<ul style="list-style-type: none"> • Futibatinibihoitoa jatketaan nykyisellä annoksella. Seuranta on toteutettava kohdassa 4.4 kuvatulla tavalla.
Kohtalainen näöntarkkuuden heikkeneminen (paras korjattu näöntarkkuus 20/40, tai parempi tai enintään 3 riviä heikompi näkökyky lähtötasoon verrattuna); rajoittaa olennaisia päivittäisiä toimintoja	<ul style="list-style-type: none"> • Futibatinibihoito on keskeytettävä. Jos oireet ovat lievittyneet myöhemmän tutkimuksen yhteydessä, futibatinibihoitoa jatketaan seuraavalla pienemmällä annostasolla. • Jos oireet uusiutuvat, jatkuvat tai tutkimustulokset eivät parane, futibatinibihoiton pysyvää lopettamista on harkittava kliinisen tilan perusteella.
Merkittävä näöntarkkuuden heikkeneminen (paras korjattu näöntarkkuus heikompi kuin 20/40 tai yli 3 riviä heikompi näkökyky lähtötasoon verrattuna, enintään tarkkuuteen 20/200 saakka); rajoittaa päivittäisiä toimintoja	<ul style="list-style-type: none"> • Futibatinibi on keskeytettävä, kunnes oireet ovat korjaantuneet. Jos oireet ovat lievittyneet myöhemmän tutkimuksen perusteella, futibatinibihoitoa voidaan jatkaa kahta annostasoa pienemmällä annoksella. • Jos oireet uusiutuvat, jatkuvat tai tutkimustulokset eivät parane, futibatinibihoiton pysyvää lopettamista on harkittava kliinisen tilan perusteella.
Näöntarkkuus heikompi kuin 20/200 silmässä, johon haittavaikutus tuli; rajoittaa päivittäisiä toimintoja	<ul style="list-style-type: none"> • Futibatinibihoiton pysyvää lopettamista on harkittava kliinisen tilan perusteella.

Taulukossa 4 esitetään annoksen muutokset muiden haittavaikutusten tapauksessa.

Taulukko 4: Annoksen muutokset muiden haittavaikutusten vuoksi

Muut haittavaikutukset	Vaikeusaste 3 ^a	<ul style="list-style-type: none">Futibatinibihoito keskeytetään, kunnes oireet ovat lieventyneet vaikeusasteelle 1 tai lähtötasolle, minkä jälkeen futibatinibihoitoa jatketaan<ul style="list-style-type: none">–hematologisen toksisuuden korjaantuessa viikon sisällä keskeytystä edeltäneellä annoksella– muiden haittavaikutusten kohdalla seuraavaksi pienemmällä annoksella
	Vaikeusaste 4 ^a	Futibatinibihoito lopetetaan pysyvästi

^aVaikeusaste määritetty National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE versio 4.03) mukaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä (≥ 65-vuotiailla) potilailla ei tarvita erityisiä annosmuutoksia (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (Cockcroft-Gaultin yhtälöllä arvioitu kreatiniinipuhdistuma [CLCr] 30–89 ml/min). Ei ole olemassa tietoja potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saavat ajoittaista hemodialyysiä, eikä näille potilaille voida siksi antaa annossuositusta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun futibatinibia annetaan potilaille, joilla on lievä (Child–Pughin luokka A), kohtalainen (Child–Pughin luokka B) tai vaikea (Child–Pughin luokka C) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei kuitenkaan ole olemassa turvallisuutta koskevia tietoja (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Futibatinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Lytgöbi otetaan suun kautta. Tabletit otetaan ruoan kanssa tai ilman ruokaa suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Tabletit on nieltävä kokonaisina, jotta voidaan varmistaa koko annoksen ottaminen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyperfosfatemia

Hyperfosfatemia on futibatinibin annostelun yhteydessä odotettavissa oleva farmakodynaaminen vaikutus (ks. kohta 5.1). Pitkittynyt hyperfosfatemia voi aiheuttaa pehmytkudoksen mineralisaatiota, mukaan lukien ihon, verisuonten ja sydänlihaksen kalkkeutumista, anemiaa, hyperparatyreoosia ja hypokalsemiaa, jotka voivat aiheuttaa lihaskouristuksia, QT-ajan pidentymistä ja rytmihäiriöitä (ks.

kohta 4.2).

Hyperfosfatemian hoidossa suositellaan ruokavalion fosfaatin rajoittamista, fosfaattipitoisuutta vähentävän hoidon antamista ja annoksen muuttamista tarvittaessa (ks. kohta 4.2).

83,4 % potilaista käytti fosfaattipitoisuutta vähentävää hoitoa futibatinibihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Seroosi verkkokalvon irtauma

Futibatinibi voi aiheuttaa seroosin verkkokalvon irtauman, johon voi liittyä oireita, kuten näön hämärtymistä, silmän kellujia tai fotopsiaa (ks. kohta 4.8). Tämä voi vaikuttaa kohtalaisesti ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.7).

Silmätutkimus on tehtävä ennen hoidon aloittamista, 6 viikkoa sen jälkeen ja viipymättä milloin tahansa näköoireiden ilmaantuessa. Seroosin verkkokalvon irtaumareaktion kohdalla on noudatettava annoksen muuttamista koskevia ohjeita (ks. kohta 4.2).

Kliinisen tutkimuksen aikana ei ollut rutiininomaista seurantaa, mukaan lukien silmän valokerroskuvauksia (OCT), oireettoman seroosin verkkokalvon irtauman havaitsemiseksi. Siksi oireettoman seroosin verkkokalvon irtauman ilmaantuvuutta futibatinibin käytön yhteydessä ei tunneta.

Erityisen huolellisesti on huomioitava ne potilaat, joilla on kliinisesti merkittäviä silmäsairauksia, kuten verkkokalvon sairauksia, mukaan lukien sentraalinen seroosi retinopatia, makulan/verkkokalvon rappeuma, diabeettinen retinopatia ja aiempi verkkokalvon irtauma.

Kuivasilmäisyys

Futibatinibi voi aiheuttaa kuivasilmäisyyttä (ks. kohta 4.8). Potilaiden on käytettävä silmätippoja kuivasilmäisyyden estämiseksi tai hoitamiseksi tarpeen mukaan.

Alkio- ja sikiötoksisuus

Eläinkokeessa (ks. kohta 5.3) havaitun vaikutusmekanismin ja löydösten perusteella futibatinibi voi aiheuttaa sikiövaurioita, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, joilla on naispuolisia kumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Lytgobi-hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Estemenetelmiä on käytettävä toisena ehkäisymenetelmänä raskauden estämiseksi (ks. kohta 4.6). Raskaustesti on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskauden poissulkemiseksi.

Yhdistelmähoito voimakkaiden CYP3A:n/P-gp:n estäjien kanssa

Voimakkaiden CYP3A:n/P-gp:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se voi lisätä futibatinibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Yhdistelmähoito voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n/P-gp:n induktorien kanssa

Voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n/P-gp:n induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se voi lisätä futibatinibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Laktoosi

Lytgobi sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Lytgobi sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus futibatinibiin

CYP3A:n/P-gp:n estäjät

Useiden 200 mg:n itrakonatsoliannosten (itrakonatsoli on voimakas CYP3A:n/P-gp:n estäjä) samanaikainen anto suurensi futibatinibin C_{\max} -pitoisuutta 51 % ja AUC-arvoa 41 % suun kautta otetun 20 mg:n futibatinibikerta-annoksen jälkeen. Näin ollen voimakkaiden CYP3A:n/P-gp:n estäjien (esim. klaritromysiini, itrakonatsoli) samanaikainen käyttö voi lisätä futibatinibin pitoisuutta plasmassa, ja sitä on vältettävä. Jos tämä ei ole mahdollista, on harkittava futibatinibiannoksen pienentämistä seuraavalle pienemmälle annostasolle havaitun siedettävyyden perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

CYP3A:n/P-gp:n induktorit

Useiden 600 mg:n rifampisiiniannosten (rifampisiini on voimakas CYP3A:n/P-gp:n induktori) samanaikainen anto suurensi futibatinibin C_{\max} -pitoisuutta 53 % ja AUC-arvoa 64 % suun kautta otetun 20 mg:n futibatinibikerta-annoksen jälkeen. Näin ollen voimakkaiden ja kohtalaisten CYP3A:n/P-gp:n induktorien (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, efavirensi, rifampisiini) samanaikainen käyttö voi vähentää futibatinibin pitoisuutta plasmassa, ja sitä on vältettävä. Jos tämä ei ole mahdollista, on harkittava futibatinibiannoksen asteittaista suurentamista siedettävyyden huolellisen seurannan perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Protonipumpun estäjät

Futibatinibin C_{\max} -pitoisuuden ja AUC-arvon geometrinen keskiarvojen suhde oli 108 % ja 105 %, kun futibatinibia annettiin terveille tutkittaville samanaikaisesti lansopratsolin kanssa (protonipumpun estäjä), pelkkään futibatinibiin verrattaessa. Protonipumpun estäjän (lansopratsoli) samanaikainen anto ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää muutosta futibatinibialtistuksessa.

Futibatinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Futibatinibin vaikutus CYP3A:n substraattiin

Midatsolaamin (CYP3A-sensitiivinen substraatti) C_{\max} -pitoisuuden ja AUC-arvon geometrinen keskiarvojen suhde oli 95 % ja 91 %, kun sitä annettiin terveille tutkittaville samanaikaisesti futibatinibin kanssa, pelkkään midatsolaamiin verrattaessa. Futibatinibin samanaikaisella käytöllä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta midatsolaamialtistukseen.

Futibatinibin vaikutus P-gp:n ja BCRP:n substraatteihin

Futibatinibi on *in vitro* P-gp:n ja BCRP:n estäjä. Futibatinibin ja P-gp:n (esim. digoksiini, dabigatraani, kolkisiini) tai BCRP:n (esim. rosuvastatiini) substraattien samanaikainen käyttö voi lisätä niiden altistusta.

Futibatinibin vaikutus CYP1A2:n substraatteihin

In vitro -tutkimukset osoittavat, että futibatinibi voi indusoida CYP1A2:ta. Futibatinibin samanaikainen käyttö CYP1A2-sensitiivisten substraattien (esim. olantsapiini, teofylliini) kanssa voi vähentää altistusta niille ja siten vaikuttaa niiden toimintaan.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö futibatinibi systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Tämän vuoksi systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on käytettävä niiden lisäksi estemenetelmää Lytgobi-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, joilla on naispuolisia kumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Lytgobi-hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Koska futibatinibin vaikutusta ehkäisyvalmisteiden metaboliaan ja tehoon ei ole tutkittu, estemenetelmiä on käytettävä toisena ehkäisymenetelmänä raskauden välttämiseksi.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja futibatiniin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Lytgobi-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei sikiöön kohdistuva riski ole perusteltavissa naiselle koituvalla hyödyllä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö futibatini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys on lopetettava Lytgobi-hoidon aikana ja 1 viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Futibatiniin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Futibatiniinista ei ole tehty eläinten hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia (ks. kohta 5.3). Futibatiniin farmakologian perusteella miesten ja naisten hedelmällisyyden heikkenemistä ei voida sulkea pois.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Futibatiniinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilasta on neuvottava olemaan varovainen, kun hän ajaa tai käyttää koneita, jos hän kokee olevansa väsynyt tai saa näköhäiriöitä Lytgobi-hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ($\geq 20\%$) haittavaikutukset olivat hyperfosfatemia (89,7 %), kynsien häiriöt (44,1 %), ummetus (37,2 %), alopesia (35,2 %), ripuli (33,8 %), suun kuivuminen (31,0 %), uupumus (31,0 %), pahoinvointi (28,3 %), ihon kuivuminen (27,6 %), kohonnut ASAT-arvo (26,9 %), vatsakipu (24,8 %), stomatiitti (24,8 %), oksentelu (23,4 %), palmoplantaarinen erytrodysestesia oireyhtymä (22,8 %), nivelkipu (21,4 %) ja ruokahalun heikkeneminen (20,0 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat suolitukos (1,4 %) ja migreeni (1,4 %).

Hoidon lopettamista haittavaikutusten vuoksi raportoitiin 7,6 %:lla potilaista. Yleisin hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli stomatiitti (1,4 %). Kaikki muut haittavaikutukset olivat esiintyvyydeltään yksittäisiä.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 5 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, joita esiintyi 145 potilaalla, joita hoidettiin tutkimuksen TAS-120-101 käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa. Futibatiniinialtistuksen mediaanikesto oli 8,87 kuukautta (vähintään 0,5 ja enintään 31,7 kuukautta). Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaisesti. Esiintymistiheysluokiksi on määritelty hyvin yleinen ($\geq 1/10$) ja yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan pienenevässä järjestyksessä.

Taulukko 5: TAS-120-101-tutkimuksessa (N=145) havaitut haittavaikutukset käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa – esiintymistiheys raportoitu hoidon aikana ilmenneiden tapahtumien esiintyvyyden perusteella

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Hyperfosfatemia Ruokahalun heikkeneminen Hyponatremia Hypofosfatemia
Hermosto	Hyvin yleinen	Dysgeusia
	Yleinen	Migreeni

Silmät	Hyvin yleinen	Kuivasilmäisyys
	Yleinen	Seroosi verkkokalvon irtauma ^a
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Stomatiitti Ripuli Pahoinvointi Ummetus Suun kuivuminen Oksentelu Vatsakipu
	Yleinen	Suolitukos
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Palmoplantaarinen erytrodysesesia- oireyhtymä Kynsien häiriöt ^b Ihon kuivuminen Alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Maksan transaminaasiarvojen suureneminen

^a Sisältää seroosin verkkokalvon irtauman, verkkokalvon irtauman, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauman, verkkokalvonalaisen nesteen, korioretinopatian, makulaariturvotus, ja makulopatian. Katso alla oleva kohta ”Seroosi verkkokalvon irtauma”.

^b Sisältää kynsitoksisuuden, kynsipedin aristuksen, kynsien häiriön, kynsien värjäytymisen, kynsien dystrofian, kynsien hypertrofian, kynsien infektion, kynsien pigmentaation, kynsien kivun, kynsien halkeamisen, onykolyysin, onykomadeesin, onykomykoosin ja paronykian

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hyperfosfatemia

Hyperfosfatemiaa raportoitiin 89,7 %:lla futibatinibihoitoa saaneista potilaista ja 27,6 %:lla potilaista oli vaikeusasteen 3 tapahtumia, joiden määritelmänä oli seerumin fosfaattipitoisuus > 7 mg/dl ja ≤ 10 mg/dl kliinisisistä oireista riippumatta. Mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen hyperfosfatemian alkamiseen oli 6,0 vuorokautta (vaihteluväli 3,0–117,0 vuorokautta).

Mikään reaktio ei ollut vaikeusasteeltaan luokkaa 4 tai 5, vakava tai johtanut futibatinibihoiton lopettamiseen. Hoidon keskeyttäminen tapahtui 18,6 %:lla potilaista ja annoksen vähentäminen 17,9 %:lla potilaista. Hyperfosfatemia oli hallittavissa ruokavalion fosfaatin rajoittamisella ja/tai fosfaattipitoisuutta vähentävällä hoidolla ja/tai annoksen muuttamisella.

Kohdissa 4.2 ja 4.4 on esitetty suositukset hyperfosfatemian hoidosta.

Seroosi verkkokalvon irtauma

Seroosia verkkokalvon irtaumaa esiintyi 6,2 %:lla futibatinibihoitoa saaneista potilaista. Kaikki reaktiot olivat vaikeusasteeltaan luokkaa 1 tai 2. Hoidon keskeyttäminen tapahtui 2,1 %:lla potilaista ja annoksen vähentäminen 2,1 %:lla potilaista. Mikään reaktio ei johtanut futibatinibin käytön lopettamiseen. Seroosi verkkokalvon irtauma oli yleensä hallittavissa.

Kohdissa 4.2 ja 4.4 on esitetty suositukset seroosin verkkokalvon irtauman hoidosta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättäväsikutsista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättäsapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysahuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättäväsikutsista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Futibatinibin yliannostuksesta ei ole olemassa tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01 EN04

Vaikutusmekanismi

Konstitutiivinen fibroblastin kasvutekijäreseptorin (FGFR) signalointi voi tukea pahanlaatuisten solujen lisääntymistä ja eloonjäämistä. Futibatinibi on tyrosiinikinaasin estäjä, joka estää irreversiibelisti FGFR 1:tä, 2:ta, 3:a ja 4:ää kovalentini sitoutumisen kautta. Futibatinibilla oli *in vitro* -ympäristössä estävää aktiivisuutta FGFR2-resistenssimutaatioita vastaan (*N550H*, *V565I*, *E566G*, *K660M*).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Seerumin fosfaattipitoisuus

Futibatinibi lisäsi seerumin fosfaattipitoisuutta FGFR:n eston myötä. Fosfaattia vähentävää hoitoa ja annosmuutoksia suositellaan hyperfosfatemian hallintaan: ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8.

Kliininen teho ja turvallisuus

TAS-120-101 oli avoin, yhden hoitoryhmän monikeskustutkimus, jossa arvioitiin futibatinibin tehoa ja turvallisuutta aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen leikkaukseen soveltumaton intrahepaattinen kolangiokarsinooma. Potilaat, jotka olivat saaneet aiempaa FGFR:ään kohdennettua hoitoa, suljettiin pois tutkimuksesta. Tehopopulaatio koostui 103 potilaasta, joiden tauti oli edennyt vähintään yhden aiemman gemsitabiini- ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen, ja joilla oli FGFR2:n fuusio (77,7 %) tai uudelleenjärjestymä (22,3 %) keskuslaboratorioissa tai paikallisissa laboratorioissa tehtyjen testien perusteella.

Potilaat saivat futibatinibia suun kautta kerran vuorokaudessa 20 mg:n annoksella, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, mikä ei ollut hyväksyttävissä. Tärkein tehon päätemuuttuja oli objektiivinen vasteisuus (ORR) riippumattoman arviointitoimikunnan (IRC) määrittämänä RECIST v1.1 -kriteerin mukaisesti. Vasteen kesto (DoR) oli keskeinen toissijainen päätetapahtuma.

Tutkittavien mediaani-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli 22–79 vuotta), 22,3 % tutkittavista oli vähintään 65-vuotiaita. 56,3 % tutkittavista oli naisia ja 49,5 % valkoihoisia. Kaikilla (100 %) tutkittavilla oli lähtötason Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka 0 (46,6 %) tai 1 (53,4 %). Kaikki tutkittavat olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitolinjaa, 30,1 % oli saanut kahta aiempaa hoitolinjaa ja 23,3 % oli saanut vähintään kolmea aiempaa hoitolinjaa. Kaikki tutkittavat olivat saaneet aiemmin platinapohjaista hoitoa. 91 % tutkittavista oli saanut aiemmin gemsitabiinia/sisplatiinia.

Tehoa koskevista tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 6. Vasteen saamiseen kuluvan ajan mediaani oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli 0,7–7,4 kuukautta).

Taulukko 6: Tehoa koskevat tulokset

	Tehon osalta arvioitavissa oleva populaatio (N = 103)
Objektiivinen vasteosuus (95 %:n luottamusväli) ^a	42 % (32; 52)
Osittainen vaste (N)	42 % (43)
Vasteen mediaanikesto (kuukautta) (95 %:n luottamusväli) ^b	9,7 (7,6; 17,1)
Kaplan-Meier-estimaatit vasteen kestosta (95 %:n luottamusväli)	
3 kuukautta	100 (100, 100)
6 kuukautta	85,1 (69,8; 93,1)
9 kuukautta	52,8 (34,2; 68,3)
12 kuukautta	37,0 (18,4; 55,7)

ORR = täydellinen vaste + osittainen vaste

Huomautus: Tiedot ovat peräisin IRC-toimikunnalta RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. Täydelliset ja osittaiset vasteet on vahvistettu.

^a95 %:n luottamusväli laskettiin Clopper–Pearson-menetelmällä.

^b95 %:n luottamusväli muodostettiin eloonjäämisfunktion log-log-muunnetun luottamusvälin perusteella.

Tässä esitetyn ensisijaisen analyysin lisäksi suoritettiin välianalyysi ilman suunnitelmia tutkimuksen keskeyttämiseksi. Molempien analyysien tulokset olivat yhdenmukaisia. Vasteen keston (DoR) ensisijainen analyysi sisälsi sensuroinnin uuden syöpähoidon, etenevän taudin tai kuoleman osalta kahden tai useamman väliin jääneen kasvaimen arvioinnin jälkeen tai vähintään 21 päivää hoidon lopettamisen jälkeen.

Iäkkäät potilaat

Kliinisessä futibatinibitutkimuksessa 22,3 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. Tehossa ei havaittu eroja näiden potilaiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lytgobi-valmisteen käytöstä kolangiokarsinoman hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Futibatinibin farmakokinetiikkaa arvioitiin pitkälle edennyttyä syöpää sairastavilla potilailla, joille annettiin 20 mg kerran vuorokaudessa, ellei toisin mainita.

Futibatinibin farmakokinetiikka on lineaarista annosalueella 4–24 mg. Vakaa tila saavutettiin ensimmäisen annoksen jälkeen geometrisella keskimääräisellä kertymäsuhteella 1,03. Vakaa tilan AUC_{ss}-arvon geometrinen keskiarvo li 790 ng·h/ml (44,7 % gCV) ja C_{max,ss}-pitoisuuden geometrinen keskiarvo oli 144 ng/ml (50,3 % gCV) suositellulla 20 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa.

Imeytyminen

Plasman huippupitoisuuden saavuttamisen mediaaniaika (t_{max}) oli 2 tuntia (vaihteluväli: 1,2–22,8 tuntia).

Terveillä tutkittavilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja futibatinibin farmakokinetiikassa sen jälkeen, kun heille oli annettu rasva- ja kaloripitoinen ateria (900 kilokaloria – 1 000 kilokaloria ja noin 50 % aterian kaloripitoisuudesta oli peräisin rasvasta).

Jakautuminen

Futibatinibi sitoutuu noin 95-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Arvioitu näennäinen jakautumistilavuus oli 66,1 l (17,5 %).

Biotransformaatio

Futibatinibi metaboloituu *in vitro* pääasiassa CYP3A:n (40–50 %) ja glutationikonjugaation kautta (50–60 %). Kun terveille aikuisille miespuolisille tutkittaville annettiin suun kautta yksi 20 mg:n radioleimattu futibatinibiannos, lääkkeeseen liittyvä pääosa plasmassa oli muuttumatonta futibatinibia (59,19 % kokonaisnäytteen radioaktiivisuudesta) ihmisen [^{14}C]-massatasapainotutkimuksessa terveillä aikuisilla miespuolisilla tutkittavilla. Seuraavaksi eniten oli yhtä inaktiivista metaboliittia, kysteinylyglysiinikonjugaatti TAS-06-22952:ta (> 10 % annoksesta).

Eliminaatio

Futibatinibin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 2,94 tuntia (26,5 % CV) ja geometrinen keskimääräinen näennäinen puhdistuma (CL/F) oli 19,8 l tunnissa (23,0 %).

Erittyminen

Kun terveille aikuisille miespuolisille tutkittaville annettiin suun kautta radioleimattu 20 mg:n futibatinibikerta-annos, noin 64 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 6 % erittyi virtsaan. Futibatinibin erittyminen muuttumattomana virtsaan tai ulosteeseen oli vähäistä.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Futibatinibin vaikutus CYP-entsyymeihin

In vitro -tutkimukset osoittavat, että futibatinibi ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- tai CYP3A-entsyymejä eikä indusoi CYP2B6- tai CYP3A4-entsyymejä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

Futibatinibin vaikutus lääkkeiden kuljettajaproteiineihin

In vitro -tutkimukset osoittivat, että futibatinibi estä P-gp:tä ja BCRP:tä, mutta se ei estänyt OAT1-, OAT3-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, MATE1- tai MATE2K-kuljettajaproteiineja kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. Futibatinibi on *in vitro* P-gp:n ja BCRP:n substraatti. BCRP:n eston ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkittäviä muutoksia futibatinibialtistuksessa.

Erityisryhmät

Futibatinibin systeemisessä altistuksessa (alle 25 %:n ero AUC-arvossa) ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja iän (18–82 vuotta), sukupuolen, rodun/etnisen taustan, painon (36–152 kg), lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan tai maksan vajaatoiminnan perusteella. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan tai loppuvaiheen munuaistaudin dialyysihoidon vaikutusta futibatinibialtistukseen ei tunneta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia, systeeminen altistus yhden futibatinibiannoksen jälkeen oli samanlainen tutkittavilla, joilla oli lievä (Child–Pughin luokka A), kohtalainen (Child–Pughin luokka B) tai vaikea (Child–Pughin luokka C) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Altistumisen ja vasteen välinen suhde

Veren fosfaattipitoisuuksien annoksesta riippuvaa nousua havaittiin kerran vuorokaudessa annetun 4–

24 mg:n futibatinibiannoksen jälkeen.

Kokonaisvasteen (ORR) osalta ei havaittu tilastollisesti merkitseviä altistus-teho-suhteita kerran vuorokaudessa annetun 20 mg:n futibatinibiannoksen tuottamalla altistusalueella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annostelun toksisuus

Futibatinibin toistuvan annostelun jälkeiset tärkeimmät toksikologiset löydökset sekä rotilla että koirilla liittyivät futibatinibin farmakologiseen aktiivisuuteen FGFR:n irreversiibelinä estäjänä, mukaan lukien plasman lisääntynyt epäorgaanisen fosforin ja kalsiumin pitoisuus, ektooppinen mineralisaatio eri elimissä ja kudoksissa sekä luu-/rustoleesiot futibatinibialtistuksella, joka oli pienempi kuin ihmisen altistus kliinisellä 20 mg:n annoksella. Sarveiskalvon leesioita havaittiin vain rotilla. Nämä vaikutukset olivat palautuvia ektooppista mineralisaatiota lukuun ottamatta.

Genotoksisuus

Futibatinibi ei ollut mutageeninen bakteerien *in vitro* -käänteismutaatiotestissä (Ames-testi). Se oli positiivinen *in vitro* -kromosomipoikkeavuustestissä viljellyssä kiinanhamsterin keuhkosolussa (CHL/IU), mutta negatiivinen luuytimen mikrotumamäärityksessä rotilla, eikä se aiheuttanut DNA-vaurioita komeattestissä rotilla. Futibatinibi on siis yleisesti ottaen ei-genotoksinen.

Karsinogeenisuus

Futibatinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Hedelmällisyyden heikentyminen

Futibatinibilla ei ole tehty erityisiä hedelmällisyydetutkimuksia. Toistuvan annostelun toksisuustutkimuksissa futibatinibin antaminen suun kautta ei johtanut annokseen liittyviin löydöksiin, jotka todennäköisesti johtaisivat miesten tai naisten lisääntymiselinten hedelmällisyyden häiriintymiseen.

Kehitystoksisuus

Futibatinibin antaminen suun kautta tiineille rotille organogeneesin aikana johti 100-prosenttiseen implantaation jälkeiseen keskenmenoon annoksella 10 mg/kg/vrk (noin 3,15-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen AUC-arvon perusteella suositellulla kliinisellä annoksella). Annoksella 0,5 mg/kg vuorokaudessa (noin 0,15-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen AUC-arvon perusteella suositellulla kliinisellä annoksella) havaittiin pienentynyttä sikiön keskipainoa sekä sikiön luuston ja sisäelinten epämuodostumien lisääntymistä, mukaan lukien merkittävää verisuoniin liittyvää vaihtelua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)

Maissitärkkelys

Laktoosimonohydraatti

Natriumlauryylisulfaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)

Makrogolit
Titaanidioksidi (E171)

Kiiltoaine
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Laminoidut PVC-/PCTFE-läpipainopakkaukset, joissa on alumiinifoliotausta ja yksi tabletti per syvennys. Yhdessä läpipainopakkauksessa on 7 vuorokauden lääkemäärä kalvopäällysteisiä tabletteja taitettavan kartonkilevyn sisällä. Annospakkauksia on saatavilla seuraavina kolmena annoksena:

- 20 mg:n päivittäinen annos: Yksi kartonkilevy sisältää 35 tablettia (5 tablettia kerran vuorokaudessa).
- 16 mg:n päivittäinen annos: Yksi kartonkilevy sisältää 28 tablettia (4 tablettia kerran vuorokaudessa).
- 12 mg:n päivittäinen annos: Yksi kartonkilevy sisältää 21 tablettia (3 tablettia kerran vuorokaudessa).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Taiho Pharma Netherlands B.V.
Barbara Strozzilaan 201
1083HN Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Lytgobi 4 mg tabletit
EU/1/23/1741/001
EU/1/23/1741/002
EU/1/23/1741/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. heinäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan varmistaa futibatinibin teho ja turvallisuus aikuispotilailla, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen kolangiokarsinooma ja FGFR2:n fuusioita tai uudelleenjärjestyksiä, jotka ovat edenneet vähintään yhden aiemman systeemisen hoitolinjan jälkeen, myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset FOENIX-CCA4 (TAS-120-205)-tutkimuksesta, joka on vaiheen 2 tutkimus futibatinibista aloitusannoksella 20 mg kerran vuorokaudessa (haara A) ja 16 mg kerran vuorokaudessa (haara B) kyseisillä potilailla.	Lokakuu 2027

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKILEVY, LÄPIPAINOPAKKAUSTA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lytgobi 4 mg kalvopäällysteiset tabletit
futibatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg futibatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

21 tablettia
28 tablettia
35 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

12 mg:n päivittäinen annos
16 mg:n päivittäinen annos
20 mg:n päivittäinen annos

Ota kolme tablettia kerran päivässä.
Ota neljä tablettia kerran päivässä.
Ota viisi tablettia kerran päivässä.

Päivä 1
Päivä 2
Päivä 3
Päivä 4
Päivä 5
Päivä 6
Päivä 7

Työnnä tabletti läpi toiselle puolelle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Taiho Pharma Netherlands B.V.
Barbara Strozzilaan 201
1083HN Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lytgobi 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lytgobi 4 mg
futibatini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lytgobi 4 mg kalvopäällysteiset tabletit futibatini

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lytgobi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lytgobi-valmistetta
3. Miten Lytgobi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lytgobi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lytgobi on ja mihin sitä käytetään

Lytgobi sisältää vaikuttavana aineena futibatiniä, joka kuuluu tyrosiinikinaasin estäjiksi kutsuttujen syöpälääkkeiden ryhmään. Se salpaa solussa olevan proteiinin, jota kutsutaan fibroblastin kasvutekijäreseptoriksi (FGFR), toiminnan. Fibroblastin kasvutekijäreseptori auttaa säätelemään solujen kasvua. Syöpäsoluilla voi olla tämän proteiinin poikkeava muoto. Futibatini voi estää näiden syöpäsolujen kasvun salpaamalla FGFR-reseptorin.

Lytgobi-valmistetta käytetään yksinään (monoterapiana) sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, joilla on sappitiesyöpä (tunnetaan myös nimellä kolangiokarsinooma), joka on levinnyt tai jota ei voi poistaa leikkauksella, ja jotka ovat jo saaneet aiempaa hoitoa ja joiden kasvaimessa on tietyntyyppinen epänormaali FGFR-reseptori.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lytgobi-valmistetta

Älä ota Lytgobi-valmistetta, jos olet allerginen futibatinibile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Lytgobi-valmistetta, jos

- sinulle on kerrottu, että veressäsi on verikokeen tuloksen mukaan paljon fosfaattia (hyperfosfatemiaksi kutsuttu tila)
- sinulla on näkö- tai silmäongelmia, kuten ongelmia verkkokalvossa (valoherkät hermokudoskerrokset silmän takaosassa).

Silmätutkimuksia suositellaan

- ennen Lytgobi-hoidon aloittamista
- sen jälkeen 6 viikon päästä tai milloin tahansa, jos näkö- tai silmäongelmia ilmenee.

Lytgobi voi aiheuttaa seroosin verkkokalvon irtoamisen (verkkokalvo vetäytyy pois normaalista asennostaan). Sen oireita ovat näön hämärtyminen, valonvälähdykset näkökentässä (fotopsia) ja pienet tummat hiukkaset, jotka liikkuvat näkökentässä (kellujat). Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee näkökykyysi liittyviä ongelmia.

Lytgobi voi aiheuttaa korkeita veren fosfaattitasoja ja johtaa mineraalien, kuten kalsiumin, kertymiseen kehon eri kudoksiin. Lääkäri voi määrätä sinulle ruokavalion muutoksia, fosfaattipitoisuutta vähentävää hoitoa tai muuttaa Lytgobi-hoitoa tai keskeyttää sen tarvittaessa. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on kivuliaita ihon muutoksia, lihaskrampeja, tunnottomuutta tai kihelmöintiä suun alueella tai poikkeava syke.

Lytgobi voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Jos voit tulla raskaaksi tai sinulla on kumppani, joka voi tulla raskaaksi, käytä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen Lytgobi-annoksen jälkeen. Koska ei tiedetä, heikentääkö Lytgobi ehkäisyvalmisteiden tehokkuutta, raskauden ehkäisemiseksi on käytettävä estemenetelmää tällaisen ehkäisyvalmisteen lisäksi.

Lapset ja nuoret

Lytgobi-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille. Ei tiedetä, onko se turvallinen ja tehokas tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Lytgobi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, jotta lääkäri voi päättää, pitääkö hoitoasi muuttaa:

- **itrakonatsoli:** sieni-infektioiden hoitoon käytettävä lääke
- **klaritromysiini:** tiettyjen infektioiden hoitoon käytettävä lääke
- **rifampisiini:** tuberkuloosin tai tiettyjen muiden infektioiden hoitoon käytettävä lääke
- **karbamatsapiini, fenytoiini, fenobarbitaali:** epilepsian hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **efavirentsi:** HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke
- **digoksiini:** sydänsairauden hoitoon käytettävä lääke
- **dabigatraani:** veritulppien ehkäisyyn käytettävä lääke
- **kolkisiini:** kihtikohtausten hoitoon käytettävä lääke.
- **rosuvastatiini:** korkean kolesterolipitoisuuden hoitoon käytettävä lääke
- **teofylliini:** hengitysvaikeuksien hoitoon käytettävä lääke
- **olantsapiini:** psyykkisten sairauksien oireiden hallintaan käytettävä lääke

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Raskaus/ehkäisy – tiedot naisille**
Älä tule raskaaksi Lytgobi-hoidon aikana, koska tämä lääke voi vahingoittaa vauvaa. Raskaustesti on tehtävä ennen hoidon aloittamista, ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen Lytgobi-annoksen jälkeen. Estemenetelmää on käytettävä toisena ehkäisy menetelmänä raskauden välttämiseksi. Keskustele lääkärisi kanssa sinulle sopivimmasta ehkäisy menetelmästä.
- **Ehkäisy – tiedot miehille**
Et saa saattaa ketään raskaaksi Lytgobi-hoidon aikana, koska tämä lääke voi vahingoittaa vauvaa. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen Lytgobi-annoksen jälkeen.
- **Imetys**

Älä imetä Lytgobi-hoidon aikana äläkä 1 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Tämä johtuu siitä, että ei tiedetä, kulkeutuuko Lytgobi äidinmaitoon ja voiko se siten vahingoittaa vauvaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lytgobi voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten uupumusta tai näköhäiriöitä. Älä aja tai käytä koneita, jos näin tapahtuu.

Lytgobi sisältää laktoosia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (löytyy maidosta tai maitotuotteista). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Lytgobi-valmistetta otetaan

Lytgobi-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, joka on perehtynyt sappitiesyövän diagnosointiin ja hoitoon. Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on

5 tablettia Lytgobi 4 mg -valmistetta (yhteensä 20 mg futibatiniä) suun kautta kerran vuorokaudessa. Lääkäri voi muuttaa annosta tai lopettaa hoidon tarvittaessa.

Antotapa

Niele tabletti kokonaisuena yhden vesilasillisen kanssa samaan aikaan joka päivä. Lytgobi voidaan ottaa ruoan kanssa tai aterioiden välillä. Tabletit on nieltävä kokonaisina, jotta voidaan varmistaa koko annoksen ottaminen.

Hoidon kesto

Ota Lytgobi-valmistetta niin kauan kuin lääkäri määrää sitä.

Jos otat enemmän Lytgobi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille välittömästi, jos olet ottanut enemmän Lytgobi-valmistetta kuin sinun pitäisi.

Jos unohdat ottaa Lytgobi-valmistetta

- Jos unohdat ottaa Lytgobi-annoksen ja annoksen tarkoitetusta ottamisajasta on enintään 12 tuntia, ota unohtunut annos heti kun muistat asian.
- Jos unohdat ottaa Lytgobi-annoksen ja annoksen tarkoitetusta ottamisajasta on yli 12 tuntia, jätä väliin jäänyt annos ottamatta. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista Lytgobi-annosta, jos sinulla on oksentelua. Ota seuraava annos tavalliseen aikataulun mukaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Lytgobi-valmisteen otton

Älä lopeta Lytgobi-valmisteen ottamista keskustelematta siitä lääkärin kanssa, sillä lopettaminen voi heikentää hoidon onnistumista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset jäljempänä mainittuja vakavia haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille välittömästi. Jäljempänä luetellut haittavaikutukset ovat yleisiä (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:sta).

- Migreeni
- suolitukos.

Muut haittavaikutukset

Jos havaitset muita haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä seuraavilla esiintymistiheyksillä:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- verikokeissa havaitut korkeat tai matalat fosfaattipitoisuudet
- verikokeissa havaitut matalat natriumpitoisuudet
- kynsipedistä irtoavat kynnet, kynsien huono muodostuminen, kynsien värin muutos
- ummetus
- ripuli
- suun kuivuminen
- oksentelu
- vatsakipu
- hiustenlähtö (alopecia)
- väsymyksen tai heikkouden tunne
- ihon kuivuminen
- verikokeissa havaitut korkeat maksaentsyymipitoisuudet
- pahoinvointi
- suun limakalvotulehdus (stomatiitti)
- ruokahaluttomuus
- kuivasilmäisyys
- punoitus, turvotus, ihon kuoriutuminen tai aristus, pääasiassa käsissä tai jaloissa (käsi-jalkaoireyhtymä)
- makuaistin muutos
- lihaskipu
- nivelkipu.

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:sta)

- Silmäongelmat, kuten silmän tai sarveiskalvon (silmän etuosan) tulehdus, näön hämärtyminen, pienten tummien hiukkasten äkillinen ilmaantuminen näkökenttään (kellujat) ja valon välähdykset näkökentässä (fotopsia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lytgobi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien

lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lytgobi sisältää

- Vaikuttava aine on futibatinibi.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg futibatinibia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: maissitärkkelys, krospovidoni, hydroksipropyyliselluloosa, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, mannitoli, mikrokiteinen selluloosa ja natriumlauryylisulfaatti (ks. kohta 2, ”Lytgobi sisältää laktoosia ja natriumia”).
Kalvopäällyste: hypromelloosi, makrogolit ja titaanidioksidi
Kiiltoaine: magnesiumstearaatti

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Lytgobi 4 mg toimitetaan pyöreinä, valkoisina, kalvopäällysteisinä tabletteina, joiden toisella puolella on merkintä ”4MG” ja toisella puolella merkintä ”FBN”.

Lytgobi-tabletit on pakattu läpipainopakkaukseen, joka on taitettavan kartonkilevyn sisällä ja sisältää 7 vuorokauden lääkemäärän seuraavasti:

- 20 mg:n päivittäinen annos: Yksi kartonkilevy sisältää 35 tablettia (5 tablettia kerran vuorokaudessa).
- 16 mg:n päivittäinen annos: Yksi kartonkilevy sisältää 28 tablettia (4 tablettia kerran vuorokaudessa).
- 12 mg:n päivittäinen annos: Yksi kartonkilevy sisältää 21 tablettia (3 tablettia kerran vuorokaudessa).

Myyntiluvan haltija

Taiho Pharma Netherlands B.V.
Barbara Strozzi
1083HN Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.