

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Lytgobi 4 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg futibatiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5,4 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Okrugla (6 mm), bijela filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „4MG” na jednoj strani i oznakom „FBN” na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Monoterapija lijekom Lytgobi indicirana je za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim kolangiokarcinomom s fuzijom ili preraspoređivanjem u receptoru 2 fibroblastnog faktora rasta (engl. *fibroblast growth factor receptor 2*, FGFR2) koji je napredovao nakon najmanje jedne prethodne linije sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Lytgobi treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s rakom žučnog trakta.

Prisutnost fuzija ili preraspoređivanja u genu *FGFR2* treba potvrditi odgovarajućim dijagnostičkim testom prije početka terapije lijekom Lytgobi.

Doziranje

Preporučena početna doza je 20 mg futibatiniba peroralno jedanput na dan.

Ako je od propuštene doze futibatiniba prošlo 12 ili više sati ili ako dođe do povraćanja nakon uzimanja doze, ne smije se primijeniti dodatna doza i liječenje treba nastaviti sa sljedećom planiranom dozom.

Liječenje treba nastaviti sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

U svih bolesnika preporučuju se dijetna ograničenja kojima se ograničava unos fosfata radi kontroliranja hiperfosfatemije. Terapiju za snižavanje vrijednosti fosfata treba započeti kada razina

fosfata u serumu iznosi $\geq 5,5$ mg/dl. Ako razina fosfata u serumu iznosi > 7 mg/dl, dozu futibatiniba treba prilagoditi na temelju trajanja i težine hiperfosfatemije (vidjeti Tablicu 2). Produljena hiperfosfatemija može uzrokovati mineralizaciju mekog tkiva, uključujući kožnu kalcifikaciju, vaskularnu kalcifikaciju i kalcifikaciju miokarda (vidjeti dio 4.4).

Ako se liječenje lijekom Lytgobi prekine ili razina serumskog fosfata padne ispod normalnog raspona, terapiju i dijetu za snižavanje fosfata treba prekinuti. Teška hipofosfatemija može se manifestirati konfuzijom, napadajima, fokalnim neurološkim nalazima, zatajenjem srca, zatajenjem disanja, slabošću mišića, rhabdmiolizom i hemolitičkom anemijom.

Prilagodba doze zbog interakcije lijekova

Istodobna primjena futibatiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A

Treba izbjegavati istodobnu primjenu futibatiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4, kao što je itraconazol (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ako to nije moguće, potrebno je na temelju pažljivog praćenja podnošljivosti razmotriti smanjenje doze futibatiniba na sljedeću nižu razinu.

Istodobna primjena futibatiniba sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A

Treba izbjegavati istodobnu primjenu futibatiniba sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4, kao što je rifampicin (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ako to nije moguće, potrebno je razmotriti postupno povećanje doze futibatiniba na temelju pažljivog praćenja podnošljivosti.

Zbrinjavanje toksičnosti

Za zbrinjavanje toksičnosti potrebno je razmotriti prilagodbu doze ili prekid primjene. Preporučene razine smanjenja doze navedene su u Tablici 1.

Tablica 1: Preporučene razine smanjenja doze futibatiniba

Doza	Razine smanjenja doze	
	Prva	Druga
20 mg peroralno jedanput na dan	16 mg peroralno jedanput na dan	12 mg peroralno jedanput na dan

Ako bolesnik ne podnosi dozu od 12 mg futibatiniba jedanput na dan, liječenje treba trajno prekinuti.

Prilagodbe doze za hiperfosfatemiju navedene su u Tablici 2.

Tablica 2: Prilagodbe doze za hiperfosfatemiju

Nuspojava	Prilagodba doze futibatiniba
Razina fosfata u serumu $\geq 5,5$ mg/dl - ≤ 7 mg/dl	- Započeti terapiju za snižavanje razine fosfata i pratiti razinu fosfata u serumu na tjednoj osnovi - Primjenu futibatiniba treba nastaviti pri trenutačnoj dozi
Razina fosfata u serumu > 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	- Započeti/intenzivirati terapiju za snižavanje razine fosfata i pratiti razine fosfata u serumu na tjednoj osnovi I TAKOĐER - Smanjiti dozu futibatiniba na sljedeću nižu dozu - ako razina fosfata u serumu padne na $\leq 7,0$ mg/dl unutar 2 tjedna nakon smanjenja doze, nastaviti s tom smanjenom dozom - ako razina fosfata u serumu ne bude $\leq 7,0$ mg/dl unutar 2 tjedna, dodatno smanjiti futibatinib na sljedeću nižu dozu - ako razina fosfata u serumu ne bude $\leq 7,0$ mg/dl unutar 2 tjedna nakon drugog smanjenja doze, prekinuti primjenu futibatiniba dok razina fosfata u serumu ne bude $\leq 7,0$ mg/dl, a potom nastaviti s dozom prije prekida
Razina fosfata u serumu > 10 mg/dl	- Započeti/intenzivirati terapiju za snižavanje razine fosfata i pratiti razine fosfata u serumu na tjednoj osnovi I TAKOĐER - Prekinuti primjenu futibatiniba dok razina fosfata ne bude $\leq 7,0$ mg/dl te nastaviti primjenu futibatiniba u sljedećoj nižoj

	dozi Trajno prekinuti liječenje futibatiniom ako razina fosfata u serumu ne bude $\leq 7,0$ mg/dl unutar 2 tjedna nakon 2 smanjenja doze
--	---

Prilagodbe doze za serozno odvajanje mrežnice navedene su u Tablici 3.

Tablica 3: Prilagodbe doze za serozno odvajanje mrežnice

Nuspojava	Prilagodba doze futibatini
Asimptomatska	Nastaviti s primjenom futibatini pri trenutačnoj dozi. Treba provesti praćenje kako je opisano u dijelu 4.4.
Umjereno smanjenje oštine vida (najbolja korigirana oština vida 20/40 ili više ili ≤ 3 linije smanjenog vida od početne vrijednosti); ograničavanje instrumentalnih aktivnosti svakodnevnog života	- Prekinuti primjenu futibatini. Ako se prilikom sljedećeg pregleda ustanovi da se stanje poboljšalo, treba nastaviti primjenu futibatini pri sljedećoj nižoj razini doze. - Ako se simptomi ponovno pojave, ustraju ili se ne poboljšaju, potrebno je razmotriti trajni prekid primjene futibatini na temelju kliničkog statusa.
Izrazito smanjenje oštine vida (najbolja korigirana oština vida lošija od 20/40 ili > 3 linije smanjenog vida od početne vrijednosti do 20/200); ograničavanje aktivnosti svakodnevnog života	- Prekinuti primjenu futibatini do povlačenja simptoma. Ako se prilikom sljedećeg pregleda ustanovi da se stanje poboljšalo, može se nastaviti primjena futibatini pri dozi nižoj za 2 razine. - Ako se simptomi ponovno pojave, ustraju ili se ne poboljšaju, potrebno je razmotriti trajni prekid primjene futibatini na temelju kliničkog statusa.
Oština vida lošija od 20/200 u zahvaćenom oku; ograničavanje aktivnosti svakodnevnog života	Potrebno je razmotriti trajni prekid primjene futibatini na temelju kliničkog statusa.

Prilagodbe doze za ostale nuspojave navedene su u Tablici 4.

Tablica 4: Prilagodbe doze za ostale nuspojave

Ostale nuspojave	3. stupanj ^a	- Prekinuti primjenu futibatini do smanjenja toksičnosti na 1. stupanj ili na početnu vrijednost, a zatim nastaviti primjenu futibatini - za hematološke toksičnosti koje se povuku unutar 1 tjedna u dozi primijenjenoj prije prekida. - za ostale nuspojave, sljedeća niža doza.
	4. stupanj ^a	Trajno prekinuti primjenu futibatini

^a Težina definirana prema zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE, verzija 4.03).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna specifična prilagodba doze za starije bolesnike (≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije [klirens kreatinina (CLcr) od 30 do 89 ml/min procijenjen primjenom Cockcroft-Gaultove jednadžbe]. Nema podataka u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr < 30 ml/min) ili u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na intermitentnoj hemodijalizi i stoga se ne može dati

preporuka za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze kod primjene futibatiniba bolesnicima s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije. Međutim, nema podataka o sigurnosti u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost futibatiniba u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lytgobi je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete treba uzimati s hranom ili bez hrane otprilike u isto vrijeme svakog dana. Tablete treba progutati cijele kako bi se osigurala primjena pune doze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperfosfatemija

Hiperfosfatemija je farmakodinamički učinak koji se očekuje pri primjeni futibatiniba (vidjeti dio 5.1). Dugotrajna hiperfosfatemija može uzrokovati mineralizaciju mekog tkiva, uključujući kožnu kalcifikaciju, vaskularnu kalcifikaciju i kalcifikaciju miokarda, anemiju, hiperparatireoidizam i hipokalcijemiju koja može uzrokovati grčeve u mišićima, produljenje QT intervala i aritmije (vidjeti dio 4.2).

Preporuke za zbrinjavanje hiperfosfatemije uključuju dijetu s ograničenim unosom fosfata, primjenu terapije za snižavanje vrijednosti fosfata te prilagodbu doze kada je potrebno (vidjeti dio 4.2). Tijekom liječenja futibatinibom 83,4 % bolesnika koristilo je terapiju za snižavanje vrijednosti fosfata (vidjeti dio 4.8).

Serozno odvajanje mrežnice

Futibatinib može izazvati serozno odvajanje mrežnice, koje se može manifestirati simptomima poput zamućenog vida, letećih zamućenja u vidnom polju ili fotopsije (vidjeti dio 4.8). To može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.7).

Oftalmološki pregled treba obaviti prije početka terapije, 6 tjedana nakon toga i hitno u bilo kojem trenutku u slučaju pojave vizualnih simptoma. Za nuspojave seroznog odvajanja mrežnice potrebno je slijediti smjernice za prilagodbu doze (vidjeti dio 4.2).

Tijekom provođenja kliničkog ispitivanja nije bilo rutinskog praćenja, uključujući optičku koherentnu tomografiju (engl. *optical coherence tomography*, OCT), radi otkrivanja asimptomatskog seroznog odvajanja mrežnice; stoga nije poznata učestalost asimptomatskog seroznog odvajanja mrežnice uslijed primjene futibatiniba.

Potrebno je pažljivo razmotriti bolesnike koji imaju klinički značajne zdravstvene poremećaje oka poput poremećaja mrežnice, uključujući između ostalog središnju seroznu retinopatiju, makularnu/retinalnu degeneraciju, dijabetičku retinopatiju i prethodno odvajanje mrežnice.

Suho oko

Futibatinib može prouzročiti suho oko (vidjeti dio 4.8). Bolesnici prema potrebi trebaju koristiti ublažavajuća sredstva za oko u cilju sprječavanja ili liječenja suhog oka.

Embrio-fetalna toksičnost

Na temelju mehanizma djelovanja i nalaza u ispitivanju provedenom na životinjama (vidjeti dio 5.3) ustanovljeno je da futibatinib može uzrokovati oštećenje ploda kad se primjenjuje u trudnica. Trudnice treba upoznati s mogućim rizicima za plod. Žene u reproduktivnoj dobi i muškarci s partnericama u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Lytgobi i još 1 tjedan nakon završetka terapije. Potrebno je primjenjivati metode barijere kao dodatni oblik kontracepcije radi izbjegavanja trudnoće (vidjeti dio 4.6). Prije početka liječenja treba napraviti test na trudnoću kako bi se isključila trudnoća.

Kombinacija sa snažnim inhibitorima CYP3A

Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A jer to može povećati koncentraciju futibatiniba u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Kombinacija sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A

Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih ili umjerenih induktora CYP3A jer to može smanjiti koncentraciju futibatiniba u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Laktoza

Lytgobi sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na futibatinib

Inhibitori CYP3A

Istodobna primjena višekratnih doza od 200 mg itrakonazola, snažnog inhibitora CYP3A, povećala je C_{max} futibatiniba za 51 %, a AUC za 41 % nakon jednokratne peroralne doze od 20 mg futibatiniba. Stoga istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A (npr. klaritromicina, itrakonazola) može povećati koncentraciju futibatiniba u plazmi i treba je izbjegavati. Ako to nije moguće, potrebno je razmotriti smanjenje doze futibatiniba na sljedeću nižu dozu na temelju opažene podnošljivosti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Induktori CYP3A

Istodobna primjena višekratnih doza od 600 mg rifampicina, snažnog induktora CYP3A, smanjila je C_{max} futibatiniba za 53 %, a AUC za 64 % nakon jednokratne peroralne doze od 20 mg futibatiniba. Stoga istodobna primjena snažnih ili umjerenih induktora CYP3A (npr. karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, efavirenza, rifampicina) može smanjiti koncentraciju futibatiniba u plazmi i treba je izbjegavati. Ako to nije moguće, potrebno je razmotriti postupno povećanje doze futibatiniba na temelju pažljivog praćenja podnošljivosti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Inhibitori P-gp-a

Istodobna primjena višekratnih doza od 200 mg kinidina, inhibitora P-gp-a, povećala je C_{max} futibatiniba za 8 %, a AUC_{inf} za 17 % nakon jednokratne peroralne doze od 20 mg futibatiniba. Stoga nije vjerojatno da će istodobna primjena inhibitora P-gp-a imati klinički značajan učinak na izloženost futibatinibu.

Inhibitori protonske pumpe

Omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti futibatiniba za C_{max} i AUC iznosili su 108 %, odnosno 105 % pri istodobnoj primjeni u zdravih ispitanika s lanzoprazolom (inhibitor protonske pumpe) u odnosu na primjenu samo futibatiniba. Stoga nije vjerojatno da će istodobna primjena inhibitora protonske pumpe imati klinički značajan učinak na izloženost futibatinibu.

Učinci futibatiniba na druge lijekove

Učinak futibatiniba na supstrat CYP3A

Omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti midazolama (osjetljiv supstrat CYP3A) za $C_{\max}$ i AUC iznosili su 95 %, odnosno 91 % pri istodobnoj primjeni u zdravih ispitanika s futibatinibom u odnosu na primjenu samo midazolama. Stoga nije vjerojatno da će istodobna primjena futibatiniba imati klinički značajan učinak na izloženost supstratima CYP3A.

Učinak futibatiniba na supstrate P-gp-a

Omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti digoksina (osjetljivog supstrata P-gp-a) za $C_{\max}$ i $AUC_{\inf}$ iznosili su 95 % odnosno 100 %, pri istodobnoj primjeni u zdravih ispitanika s futibatinibom u odnosu na primjenu samo digoksina. Stoga nije vjerojatno da će istodobna primjena futibatiniba imati klinički značajan učinak na izloženost supstratima P-gp-a.

Učinak futibatiniba na supstrate BCRP-a

Omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti rosuvastatina (osjetljivog supstrata BCRP-a) za $C_{\max}$ i $AUC_{\inf}$ iznosili su 110 % odnosno 113 %, pri istodobnoj primjeni u zdravih ispitanika s futibatinibom u odnosu na primjenu samo rosuvastatina. Stoga nije vjerojatno da će istodobna primjena futibatiniba imati klinički značajan učinak na izloženost supstratima BCRP-a.

Učinak futibatiniba na supstrate CYP1A2

In vitro ispitivanja pokazuju da futibatinib može inducirati CYP1A2. Istodobna primjena futibatiniba s osjetljivim supstratima CYP1A2 (npr. olanzapinom, teofilinom) može smanjiti izloženost tim lijekovima te stoga može utjecati na njihovo djelovanje.

Hormonski kontraceptivi

Trenutno nije poznato može li futibatinib smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva za sistemsku primjenu. Stoga, žene koje koriste hormonske kontraceptive za sistemsku primjenu trebaju koristiti i metodu barijere tijekom liječenja lijekom Lytgobi i još najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.6).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi i muškarci s partnericama u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Lytgobi i još 1 tjedan nakon završetka terapije. Budući da učinak futibatiniba na metabolizam i djelotvornost kontraceptiva nije ispitivan, treba primjenjivati metode barijere kao dodatni oblik kontracepcije kako bi se izbjegla trudnoća.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni futibatiniba u trudnica. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su embrio-fetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Lytgobi se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako potencijalna korist za žene opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se futibatinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Lytgobi i još 1 tjedan nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o učinku futibatiniba na plodnost ljudi. Nisu provedena ispitivanja učinka futibatiniba na plodnost životinja (vidjeti dio 5.3). Na temelju farmakologije futibatiniba, smanjenje plodnosti muškaraca i žena ne može se isključiti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Futibatinib umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba

savjetovati da budu oprezni prilikom vožnje ili upravljanja strojevima u slučaju umora ili poremećaja vida tijekom liječenja lijekom Lytgobi (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bile su hiperfosfatemija (89,7 %), poremećaji noktiju (44,1 %), konstipacija (37,2 %), alopecija (35,2 %), proljev (33,8 %), suha usta (31,0 %), umor (31,0 %), mučnina (28,3 %), suha koža (27,6 %), povećane vrijednosti AST-a (26,9 %), bol u abdomenu (24,8 %), stomatitis (24,8 %), povraćanje (23,4 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (22,8 %), artralgiya (21,4 %) i smanjen apetit (20,0 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su opstrukcija crijeva (1,4 %) i migrena (1,4 %).

Trajni prekid liječenja zbog nuspojava prijavljen je u 7,6 % bolesnika; najčešća nuspojava koja je dovela do prekida primjene doze bila je stomatitis (1,4 %), sve ostale nuspojave javljale su se jednokratno.

Tablični popis nuspojava

Tablica 5 sažeto prikazuje nuspojave koje su se pojavile u 145 bolesnika liječenih u navedenoj populaciji u ispitivanju TAS-120-101. Medijan trajanja izloženosti futibatibu iznosio je 8,87 mjeseci (min.: 0,5, maks.: 31,7). Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti su vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 5: Nuspojave opažene u navedenoj populaciji u ispitivanju TAS-120-101 (N=145) – učestalost prijavljena prema incidenciji događaja nastalih tijekom liječenja

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	hiperfosfatemija smanjen apetit hiponatrijemija hipofosfatemija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	disgeuzija
	često	migrena
Poremećaji oka	vrlo često	suho oko
	često	serozno odvajanje mrežnice ^a
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	stomatitis proljev mučnina konstipacija suha usta povraćanje bol u abdomenu
	često	opstrukcija crijeva
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije poremećaji noktiju ^b suha koža alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija artralgiya
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor
Pretrage	vrlo često	povišene vrijednosti jetrenih transaminaza

^a Uključuje serozno odvajanje mrežnice, odvajanje pigmentnog epitela mrežnice, subretinalnu tekućinu, korioritinopatiju, makularni edem i makulopatiju. Vidjeti u nastavku „Serozno odvajanje mrežnice”.

^b Uključuje toksičnost za nokte, osjetljivost ležišta nokta, poremećaj noktiju, promjenu boje noktiju, distrofiju noktiju, hipertrofiju noktiju, infekciju noktiju, pigmentaciju noktiju, bol u noktima, onihoklaziju, oniholizu, onihomadezu, onihomikozu i paronihiju

Opis odabranih nuspojava

Hiperfosfatemija

Hiperfosfatemija je prijavljena u 89,7 % bolesnika liječenih futibatinibom, a u 27,6 % bolesnika javile su se nuspojave 3. stupnja, što se definira kao razina fosfata u serumu $> 7 \text{ mg/dl}$ i $\leq 10 \text{ mg/dl}$ bez obzira na kliničke simptome. Medijan vremena do nastupa hiperfosfatemije bilo kojeg stupnja bio je 6,0 dana (raspon: 3,0 do 117,0 dana).

Nijedna nuspojava nije bila težine 4. ili 5. stupnja, nije bila ozbiljna niti je dovela do prekida liječenja futibatinibom. Do prekida primjene došlo je u 18,6 % bolesnika, a do smanjenja doze u 17,9 % bolesnika. Hiperfosfatemija se mogla kontrolirati ograničenjem fosfata u prehrani i/ili primjenom terapije za snižavanje vrijednosti fosfata i/ili modifikacijom doze.

Preporuke za zbrinjavanje hiperfosfatemije navedene su u dijelovima 4.2 i 4.4.

Serozno odvajanje mrežnice

Do seroznog odvajanja mrežnice došlo je u 6,2 % svih bolesnika liječenih futibatinibom. Sve nuspojave bile su težine 1. ili 2. stupnja. Do prekida primjene došlo je u 2,1 % bolesnika, a do smanjenja doze u 2,1 % bolesnika. Nijedna nuspojava nije dovela do prekida primjene futibatiniba. Serozno odvajanje mrežnice općenito se moglo kontrolirati.

Preporuke za zbrinjavanje seroznog odvajanja mrežnice navedene su u dijelovima 4.2 i 4.4.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju futibatinibom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EN04

Mehanizam djelovanja

Signaliziranje konstitutivnog receptora fibroblastnog faktora rasta (FGFR) može podržati proliferaciju i preživljavanje malignih stanica. Futibatinib je inhibitor tirozin kinaze koji kovalentnim vezivanjem nepovratno inhibira FGFR 1, 2, 3 i 4. Futibatinib je ispoljio *in vitro* inhibicijsko djelovanje protiv rezistentnih mutacija FGFR2 (*N550H*, *V565I*, *E566G*, *K660M*).

Farmakodinamički učinci

Fosfat u serumu

Futibatinib je povećao razinu fosfata u serumu, posljedično inhibiciji FGFR-a. Za zbrinjavanje hiperfosfatemije preporučuju se terapija za snižavanje fosfata i modifikacija doze: vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje TAS-120-101 je multicentrično, otvoreno ispitivanje s jednom skupinom za procjenu djelotvornosti i sigurnosti futibatiniba u prethodno liječenih bolesnika s neoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim intrahepatičnim kolangiokarcinomom. Bolesnici s prethodnom terapijom usmjerenom na FGFR isključeni su iz sudjelovanja u ispitivanju. Populacija za ispitivanje djelotvornosti sastoji se od 103 bolesnika u kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon najmanje 1 prethodne kemoterapije na bazi gemcitabina i platine te koji su imali fuziju (77,7 %) ili preraspoređivanje u *FGFR2* (22,3 %), kako je utvrđeno testovima provedenim u središnjim ili lokalnim laboratorijima.

Bolesnici su primali futibatinib peroralno jedanput na dan u dozi od 20 mg do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) kako je utvrdilo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo (engl. *independent review committee*, IRC) prema Kriterijima za procjenu odgovora u solidnim tumorima (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) v1.1., s trajanjem odgovora (engl. *duration of response*, DoR) kao ključnom sekundarnom mjerom ishoda.

Medijan dobi iznosio je 58 godina (raspon: od 22 do 79 godina), 22,3 % bolesnika bilo je u dobi ≥ 65 godina, 56,3 % bile su žene, a 49,5 % bijelci. Svi (100 %) bolesnici imali su početni funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 (46,6 %) ili 1 (53,4 %). Svi bolesnici prethodno su primili najmanje 1 liniju sistemske terapije, 30,1 % prethodno je primilo 2 linije terapije, a 23,3 % prethodno je primilo 3 ili više linija terapije. Svi bolesnici prethodno su primili terapiju na bazi platine, uključujući 91 % bolesnika koji su prethodno primali gemcitabin/cisplatin.

Rezultati djelotvornosti sažeti su u Tablici 6. Medijan vremena do odgovora iznosio je 2,5 mjeseca (raspon od 0,7 do 7,4 mjeseca).

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti

	Populacija u kojoj se može ocijeniti djelotvornost (N = 103)
ORR (95 % CI) ^a	42 % (32; 52)
Djelomični odgovor (N)	42 % (43)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95 % CI) ^b	9,7 (7,6; 17,1)
Kaplan-Meierove procjene trajanja odgovora (95 % CI)	
3 mjeseca	100 (100; 100)
6 mjeseci	85,1 (69,8; 93,1)
9 mjeseci	52,8 (34,2; 68,3)
12 mjeseci	37,0 (18,4; 55,7)

ORR = potpuni odgovor + djelomičan odgovor

CI = interval pouzdanosti

Napomena: Podaci potječu od IRC-a prema kriterijima RECIST v1.1, a potpuni i djelomični odgovori su potvrđeni.

^a95 % CI izračunat je primjenom Clopper-Pearsonove metode

^b95 % CI dobiven je na temelju log-log transformiranog CI-a za funkciju preživljenja.

Osim primarne analize koja je prikazana ovdje, provedena je interim analiza bez planiranog prekida ispitivanja. Rezultati obje analize bili su dosljedni. Primarna analiza za DoR uključivala je cenzuriranje za novo liječenje protiv raka, progresivnu bolest ili smrt nakon dvije ili više propuštenih procjena tumora ili najmanje 21 dan nakon prekida liječenja.

Stariji bolesnici

U kliničkom ispitivanju futibatiniba, 22,3 % bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina. Nije uočena razlika u djelotvornosti između tih bolesnika i bolesnika u dobi < 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lytgobi u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju kolangiokarcinoma. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika futibatiniba procijenjena je u bolesnika s uznapredovalim rakom koji su primali dozu od 20 mg jedanput na dan, osim ako nije drugačije navedeno.

Futibatinib pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 4 do 24 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon prve doze s geometrijskim srednjim omjerom akumulacije od 1,03. Geometrijska srednja vrijednost AUC_{ss} u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 790 ng·h/ml (44,7 % gCV), a $C_{max,ss}$ iznosio je 144 ng/ml (50,3 % gCV) pri preporučenoj dozi od 20 mg jedanput na dan.

Apsorpcija

Medijan vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi (t_{max}) bio je 2 (raspon: 1,2 do 22,8) sata.

U zdravih bolesnika nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici futibatiniba nakon visokokaloričnog obroka s visokim udjelom masnoća (900 kalorija do 1000 kalorija s približno 50 % ukupnog kalorijskog sadržaja obroka iz masti).

Distribucija

Približno 95 % futibatiniba vezano je za proteine ljudske plazme, pretežno za albumin i α 1-kiseli glikoprotein. Procijenjeni prividni volumen distribucije bio je 66,1 l (17,5 %).

Biotransformacija

Futibatinib se pretežno metabolizira putem CYP3A (40-50 %) kao i konjugacijom glutationa (50-60 %) *in vitro*. Nakon peroralne primjene jednokratne radioaktivno označene doze futibatiniba od 20 mg u zdravih odraslih muškaraca, nepromijenjeni oblik futibatiniba bio je glavni udio lijeka u plazmi (59,19 % od ukupnog radioaktivnog uzorka) u ispitivanju masene bilance kod ljudi [^{14}C] u zdravih odraslih muškaraca, nakon čega je slijedio jedan neaktivni metabolit, cisteinilglucinski konjugat TAS-06-22952 (pri > 10 % doze).

Eliminacija

Srednji poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) futibatiniba iznosio je 2,94 (26,5 % CV) sata, a geometrijska srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) iznosila je 19,8 l/h (23,0 %).

Izlučivanje

Nakon jednokratne peroralne doze od približno 20 mg radioaktivno označenog futibatiniba u zdravih odraslih muškaraca, približno 64 % doze pronađeno je u stolici, a 6 % u urinu. Izlučivanje futibatiniba u nepromijenjenom obliku bilo je zanemarivo, bilo u urinu ili stolici.

Interakcije između lijekova

Učinak futibatiniba na CYP enzime

In vitro ispitivanja pokazuju da futibatinib ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A i ne inducira CYP2B6 ili CYP3A4 pri klinički značajnim koncentracijama.

Učinak futibatiniba na prijenosnike lijekova

In vitro ispitivanja pokazala su da futibatinib nije inhibirao OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ili MATE2K pri klinički značajnim koncentracijama. Futibatinib je supstrat P-gp-a i BCRP-a *in vitro*. Ne očekuje se da će inhibicija BCRP-a rezultirati klinički značajnim promjenama u izloženosti futibatinibu. Inhibicija P-gp-a nije rezultirala klinički značajnim učinkom na izloženost futibatinibu *in vivo* (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Nisu opažene klinički značajne razlike u sistemske izloženosti (manje od 25 % razlike u AUC-u) futibatiniba na temelju dobi (18-82 godine), spola, rase/etničke pripadnosti, tjelesne težine (36-152 kg), blagog do umjerenog oštećenja bubrežne funkcije ili oštećenja jetrene funkcije. Nije poznat učinak teškog oštećenja bubrežne funkcije i dijalize bubrega u završnom stadiju bubrežne bolesti na izloženost futibatinibu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

U usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom, sistemska izloženost nakon jedne doze futibatiniba bila je slična u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Odnos izloženosti i odgovora

Povećanje razina fosfata u krvi ovisno o dozi opaženo je nakon primjene raspona doza futibatiniba od 4 mg do 24 mg jedanput na dan.

Nisu opaženi statistički značajni odnosi izloženosti i djelotvornosti za ORR unutar raspona izloženosti koji je postignutog režimom liječenja futibatinibom od 20 mg jedanput na dan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Glavni toksikološki nalazi nakon primjene ponovljene doze futibatiniba u štakora i pasa bili su povezani s farmakološkim djelovanjem futibatiniba kao nepovratnog inhibitora FGFR-a, uključujući povišen anorganski fosfor i kalcij u plazmi, ektopičnu mineralizaciju u raznim organima i tkivima, lezije u kostima/hrskavici pri izloženosti futibatinibu nižoj od izloženosti ljudi pri kliničkoj dozi od 20 mg. Lezije na rožnici pronađene su samo u štakora. Ti su učinci bili reverzibilni, s izuzetkom ektopične mineralizacije.

Genotoksičnost

Futibatinib nije bio mutagen u *in vitro* testu reverzibilne bakterijske mutacije (Ames test). Bio je pozitivan u *in vitro* testu kromosomske aberacije u uzgojenim stanicama pluća kineskog hrčka (CHL/IU), ali negativan u mikronukleus testu koštane srži u štakora i nije inducirao oštećenje DNA u komet testu u štakora. Stoga futibatinib općenito nije genotoksičan.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti futibatiniba.

Smanjena plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja utjecaja futibatiniba na plodnosti. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, peroralna primjena futibatiniba nije rezultirala nalazima postojanja učinaka povezanih s dozom koji bi mogli dovesti do smanjene plodnosti muških ili ženskih reproduktivnih organa.

Razvojna toksičnost

Peroralna primjena futibatiniba u skotnih ženki štakora tijekom razdoblja organogeneze rezultirala je 100 %-tnim gubitkom nakon implantacije pri dozi od 10 mg/kg na dan (približno 3,15 puta većoj od izloženosti u ljudi prema AUC-u pri preporučenoj kliničkoj dozi). Pri dozi od 0,5 mg/kg na dan (što odgovara približno 0,15 puta izloženosti u ljudi prema AUC-u pri preporučenoj kliničkoj dozi) opaženi su smanjena srednja vrijednost tjelesne težine fetusa, povećanje fetalnih koštanih i visceralnih

malformacija, uključujući varijacije u velikim krvnim žilama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)
kukuruzni škrob
laktoza hidrat
natrijev laurilsulfat
celuloza, mikrokristalična
krospovidon
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
makrogoli
titanijev dioksid (E171)

Sredstvo za sjaj

magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE laminirani blisteri zatvoreni aluminijskom folijom, s jednom tabletom po šupljini. Jedan blister sadrži 7-dnevnu zalihu filmom obloženih tableta i umetnut je unutar preklopnog kartonskog ovitka u sljedeća tri pakiranja doza:

- Dnevna doza od 20 mg: jedan ovitak sadrži 35 tableta (5 tableta jednom dnevno).
- Dnevna doza od 16 mg: jedan ovitak sadrži 28 tableta (4 tablete jednom dnevno).
- Dnevna doza od 12 mg: jedan ovitak sadrži 21 tabletu (3 tablete jednom dnevno).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. srpnja 2023.
Datum posljednje obnove odobrenja: 2. lipnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a stavku 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost futibatiniba u odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim kolangiokarcinomom s fuzijama ili preraspoređivanjima u <i>FGFR2</i> , a koji je napredovao nakon najmanje jedne prethodne linije sistemske terapije, nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate iz FOENIX-CCA4 (TAS-120-205), ispitivanja faze 2 futibatiniba u početnoj dozi od 20 mg jedanput na dan (skupina A) i 16 mg jedanput na dan (skupina B) u takvih bolesnika.	listopad 2027.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKI OVITAK ZA BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lytgobi 4 mg filmom obložene tablete
futibatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg futibatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

21 tableta
28 tableta
35 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

Dnevna doza od 12 mg
Dnevna doza od 16 mg
Dnevna doza od 20 mg

Uzeti tri tablete jedanput na dan
Uzeti četiri tablete jedanput na dan
Uzeti pet tableta jedanput na dan

1. dan
2. dan
3. dan
4. dan
5. dan
6. dan
7. dan

Potisnuti tabletu da izađe kroz drugu stranu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU1/23/1741/001	21 tableta
EU1/23/1741/002	28 tableta
EU/1/23/1741/003	35 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lytgobi 4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lytgobi 4 mg
futibatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lytgobi 4 mg filmom obložene tablete futibatinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Lytgobi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lytgobi
3. Kako uzimati Lytgobi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lytgobi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lytgobi i za što se koristi

Lytgobi sadrži djelatnu tvar futibatinib koja spada u skupinu lijekova protiv raka koji se nazivaju inhibitori tirozin kinaze. On blokira djelovanje proteina u stanici koji se naziva receptor fibroblastnog faktora rasta (FGFR), a koji pomaže u regulaciji rasta stanica. Stanice raka mogu imati abnormalni oblik tog proteina. Blokiranjem FGFR-a futibatinib može spriječiti rast takvih stanica raka.

Lytgobi se koristi samostalno (monoterapija) za liječenje odraslih osoba s rakom žučnih kanala (također poznatim kao kolangiokarcinom) koji se proširio ili se ne može ukloniti kirurškim zahvatom u bolesnika koji su već primali prethodno liječenje i čiji tumor ima određenu vrstu abnormalnog proteina „FGFR“.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lytgobi

Nemojte uzimati Lytgobi ako ste alergični na futibatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lytgobi ako:

- Vam je rečeno da imate visoke razine fosfata u krvi (stanje poznato kao hiperfosfatemija) na osnovi rezultata pretrage krvi
- imate problema s vidom ili očima kao što su problemi s mrežnicom (slojevi živčanog tkiva osjetljivi na svjetlost smješteni u stražnjem dijelu oka)

Preporučuju se pregledi očiju:

- prije početka liječenja lijekom Lytgobi
- 6 tjedana nakon toga ili u bilo kojem trenutku ako dođe do bilo kakvih problema s vidom ili očima.

Lytgobi može uzrokovati serozno odvajanje mrežnice (mrežnica se povlači iz normalnog položaja). Simptomi uključuju zamagljen vid, bljeskove svjetla u vidnom polju (fotopsija) i sitne tamne oblike koji se kreću u vidnom polju („leteće mušice“). Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se jave bilo kakvi problemi s vidom.

Lytgobi može uzrokovati visoke razine fosfata u krvi i dovesti do nakupljanja minerala poput kalcija u različitim tkivima u tijelu. Liječnik može propisati promjene u prehrani, terapiju za snižavanje razine fosfata ili po potrebi promijeniti ili prekinuti liječenje lijekom Lytgobi. Odmah obavijestite liječnika ako Vam se pojave bolne ozljede kože, grčevi u mišićima, utrulost ili trnci oko usta ili nepravilni otkucaje srca.

Lytgobi može naškoditi nerođenom djetetu. Ako ste žena u reproduktivnoj dobi ili je Vaš partner u reproduktivnoj dobi, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze lijeka Lytgobi. Budući da nije poznato smanjuje li Lytgobi učinkovitost hormonskih kontraceptiva, uz njih treba primjenjivati i metode barijere kako bi se izbjegla trudnoća.

Djeca i adolescenti

Lytgobi se ne smije davati djeci ili adolescentima mlađim od 18 godina. Nije poznato je li siguran i djelotvoran u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Lytgobi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno trebate obavijestiti svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova kako bi liječnik mogao odlučiti treba li Vam se promijeniti liječenje:

- **itrakonazol:** lijek za liječenje gljivičnih infekcija
- **klaritromicin:** lijek za liječenje određenih infekcija
- **rifampicin:** lijek za liječenje tuberkuloze ili nekih drugih infekcija
- **karbamazepin, fenitoin, fenobarbital:** lijekovi za liječenje epilepsije
- **efavirenz:** lijek za liječenje HIV infekcije
- **teofilin:** lijek za liječenje problema s disanjem
- **olanzapin:** lijek za kontrolu simptoma poremećaja mentalnog zdravlja

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Trudnoća / kontracepcija - informacije za žene**

Ne smijete zatrudnjeti tijekom liječenja lijekom Lytgobi jer ovaj lijek može naškoditi Vašem djetetu. Prije početka liječenja treba obaviti test na trudnoću, a žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 1 tjedan nakon posljednje doze lijeka Lytgobi. Kao dodatni oblik kontracepcije treba koristiti metode barijere kako bi se izbjegla trudnoća. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najprikladnijoj kontracepciji za Vas.

- **Kontracepcija - informacije za muškarce**

Ne smijete začeti dijete tijekom liječenja lijekom Lytgobi jer ovaj lijek može naškoditi djetetu. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 1 tjedan nakon posljednje doze lijeka Lytgobi.

- **Dojenje**

Nemojte dojititi tijekom liječenja lijekom Lytgobi i još 1 tjedan nakon posljednje doze. To je zato što nije poznato može li se Lytgobi izlučiti u majčino mlijeko i tako naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lytgobi može uzrokovati nuspojave poput umora ili poremećaja vida. Nemojte voziti ni upravljati strojevima ako se to dogodi.

Lytgobi sadrži laktozu i natrij

Ovaj lijek sadrži laktozu (koja se nalazi u mlijeku ili mliječnim proizvodima). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Lytgobi

Liječenje lijekom Lytgobi treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju raka žučnih kanala. Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je

5 tableta lijeka Lytgobi od 4 mg (ukupno 20 mg futibatiniba) kroz usta jedanput na dan. Liječnik će Vam prilagoditi dozu ili prekinuti liječenje ako je potrebno.

Način primjene

Progutajte tabletu cijelu s jednom čašom vode svaki dan u isto vrijeme. Lytgobi se može uzimati s hranom ili između obroka. Tablete treba progutati cijele kako bi se osiguralo uzimanje pune doze.

Trajanje liječenja

Uzimajte Lytgobi onoliko dugo koliko Vam je propisao liječnik.

Ako uzmete više lijeka Lytgobi nego što ste trebali

Odmah obavijestite svog liječnika ako ste uzeli više lijeka Lytgobi nego što ste trebali.

Ako ste zaboravili uzeti Lytgobi

- Ako je od propuštene doze lijeka Lytgobi prošlo najviše 12 sati ili manje, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite.
- Ako je od propuštene doze lijeka Lytgobi prošlo više od 12 sati, preskočite propuštenu dozu. Uzmite svoju sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu lijeka Lytgobi ako povratite. Uzmite sljedeću dozu u Vaše uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati Lytgobi

Nemojte prestati uzimati Lytgobi bez razgovora s liječnikom jer prestanak liječenja može smanjiti uspješnost terapije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako imate bilo koju od ozbiljnih nuspojava navedenih u nastavku, odmah obavijestite svog liječnika. Nuspojave navedene u nastavku su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba).

- migrena
- opstrukcija crijeva

Druge nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, obratite se liječniku. Ove nuspojave mogu se pojaviti sa sljedećom učestalošću:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- visoke ili niske razine fosfata uočene u krvnim pretragama
- niske razine natrija uočene u krvnim pretragama
- noktji koji se odvajaju od ležišta nokta, slabo formiranje noktiju, promjena boje noktiju
- zatvor
- proljev
- suha usta
- povraćanje
- bol u abdomenu
- gubitak kose (alopecija)
- osjećaj umora ili slabosti
- suha koža
- visoke razine jetrenih enzima uočene u krvnim pretragama
- mučnina
- upala sluznice usta (stomatitis)
- smanjen apetit
- suho oko
- crvenilo, oticanje, ljuštenje ili osjetljivost, uglavnom na šakama ili stopalima („sindrom šaka-stopalo“)
- promjene osjeta okusa
- bol u mišićima
- bol u zglobovima

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- Problemi s očima uključujući upalu očiju ili rožnice (prednjeg dijela oka), zamućen vid, iznenadna pojava sitnih tamnih oblika koji se kreću u vidnom polju („leteće mušice“) i bljeskove svjetla u vidnom polju (fotopsija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lytgobi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lytgobi sadrži

- Djelatna tvar je futibatinib.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg futibatiniba.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: kukuruzni škrob, kros повідon, hidroksipropilceluloza, laktoza hidrat,

magnezijev stearat, manitol, mikrokristalična celuloza i natrijev laurilsulfat (pogledajte dio 2, „Lytgobi sadrži laktozu i natrij”)

Film ovojnica: hipromeloza, makrogoli i titanijev dioksid

Sredstvo za sjaj: magnezijev stearat

Kako Lytgobi izgleda i sadržaj pakiranja

Lytgobi 4 mg isporučuje se u obliku okruglih, bijelih, filmom obloženih tableta, s utisnutom oznakom „4MG” na jednoj strani i „FBN” na drugoj strani.

Lytgobi tablete pakirane su u blister karticu umetnutu unutar preklopnog ovitka koji sadrži 7-dnevnu zalihu kako slijedi:

- Dnevna doza od 20 mg: jedan ovitak sadrži 35 tableta (5 tableta jedanput na dan).
- Dnevna doza od 16 mg: jedan ovitak sadrži 28 tableta (4 tablete jedanput na dan).
- Dnevna doza od 12 mg: jedan ovitak sadrži 21 tabletu (3 tablete jedanput na dan).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Taiho Pharma Netherlands B.V.

Barbara Strozilaan 201

1083HN Amsterdam

Nizozemska

Proizvođač

PCI Pharma Services (Millmount Healthcare Limited)

Block 7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.