

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lytgobi 4 mg-os filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg futibatinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyaga

5,4 mg laktózt tartalmaz monohidrát formájában filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kerek (6 mm), fehér filmtabletta, egyik oldalán „4MG”, a másik oldalán „FBN” mélynyomású jelzéssel,

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lytgobi-monoterápia helyileg előrehaladott vagy metasztatikus cholangiocarcinomában szenvedő, fibroblaszt növekedési faktor receptor 2 (*fibroblast growth factor receptor 2*, FGFR2) fúzióval vagy átrendeződéssel rendelkező olyan felnőttek kezelésére javallott, akiknek legalább egy, korábbi terápiásvonal szerinti szisztémás kezelés után előrehaladt a betegségük.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Lytgobi-kezelést az epeúti rákban szenvedő betegek diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie.

A Lytgobi-terápia előtt az FGFR2 génfúziók vagy átrendeződések pozitívítását megfelelő diagnosztikai teszttel kell megerősíteni.

Adagolás

A javasolt kezdő dózis 20 mg futibatinib naponta egyszer, szájon át bevéve.

Ha kimarad egy futibatinib adag és 12 vagy annál több óra telik el a szokásos bevételi időponthoz képest, vagy ha a beteg a gyógyszer bevétele után hány, akkor nem szabad egy újabb adagot bevenni, hanem az adagolást a következő ütemezett dózissal kell folytatni.

A kezelést addig kell folytatni, amíg a betegnél nem mutatható ki a betegség progressziója, vagy ameddig a toxicitás nem elfogadhatatlan.

A hyperphosphataemia kezelésére minden betegnél ajánlott a foszfátbevitelt korlátozó étrendi

korlátozások betartása. Foszfátsökkentő kezelést kell kezdeni, ha a szérumszulfátszint $\geq 5,5$ mg/dl. Ha a szérumszulfátszint > 7 mg/dl, a futibatinib dózisát a hyperphosphataemia időtartama és súlyossága alapján kell módosítani (lásd 2. táblázat). A hosszan elnyúló hyperphosphataemia lágyszöveti mineralizációt okozhat, beleértve a borkalcifikációt, vascularis kalcifikációt, és myocardialis kalcifikációt (lásd 4.4 pont).

Ha a Lytgobi-kezelést leállítják, vagy a szérumszulfátszint a normál tartomány alá esik, akkor a foszfátsökkentő terápiát és a diétát abba kell hagyni. A súlyos hypophosphataemia zavartságot, rohamokat, fokális neurológiai elváltozásokat, szívelégtelenséget, légzési elégtelenséget, izomgyengeséget, rhabdomyolysist és haemolyticus anaemiát okozhat.

Dózismódosítás gyógyszerkölcsonhatás miatt

A futibatinib egyidejű alkalmazása erős CYP3A-inhibitorokkal

Az erős CYP3A4-inhibitorok, mint például az itakonazol, együttes alkalmazása a futibatinib-kezelés ideje alatt kerülendő (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ha ez nem lehetséges, a tolerálhatóság gondos monitorozása mellett, fontolóra kell venni a futibatinib dózisának csökkentését a következő, alacsonyabb szintre.

A futibatinib egyidejű alkalmazása erős CYP3A-induktorokkal

Az erős vagy közepes CYP3A4-induktorok, mint például a rifampicin együttes alkalmazása a futibatinib ideje alatt kerülendő (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ha ez nem lehetséges, fontolóra kell venni, hogy a futibatinib dózisát fokozatos emeléssel végezzék, a tolerálhatóság gondos monitorozása mellett.

A toxicitások kezelése

A toxicitások kezelése érdekében mérlegelni kell a dózis módosítását vagy a kezelés megszakítását. Az ajánlott dóziscsökkentési szinteket az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: Javasolt futibatinib dóziscsökkentési szintek

Dózis	Dóziscsökkentési szintek	
	Első	Második
20 mg szájon át, naponta egyszer	16 mg szájon át, naponta egyszer	12 mg szájon át, naponta egyszer

A kezelést véglegesen abba kell hagyni, ha a beteg nem képes tolerálni a napi egyszeri 12 mg-os futibatinib-dózist.

A hyperphosphataemia esetén szükséges dózismódosításokat a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: Dózismódosítások hyperphosphataemia esetén

Mellékhatás	Futibatinib dózismódosítása
Szérumszulfátszint $\geq 5,5$ mg/dl – ≤ 7 mg/dl	- A foszfátsökkentő terápiát meg kell kezdeni, a szérumszulfátszintjét hetente monitorozni kell. - A futibatinibet a jelenlegi dózissal kell folytatni.
Szérumszulfátszint > 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	- Foszfátsökkentő terápia megkezdése/fokozása és a szérumszulfátszintjét hetente monitorozni kell, ÉS - A futibatinib dózisát csökkenteni kell az eggyel kisebb dózissra - Ha a szérumszulfátszintje $\leq 7,0$ mg/dl-re csökken a dózis csökkentését követő 2 héten belül, ezzel a csökkentett dózissal kell tovább folytatni a kezelést. - Ha a szérumszulfátszintje nem $\leq 7,0$ mg/dl 2 héten belül, csökkentse tovább a futibatinibet az eggyel kisebb dózissra. - Ha a szérumszulfátszintje nem $\leq 7,0$ mg/dl a második dóziscsökkentés utáni 2 héten belül, akkor függessze fel a futibatinib alkalmazását, amíg a szérumszulfátszint

	$\leq 7,0$ mg/dl nem lesz, és folytassa a felfüggesztés előtti dózissal.
Szérumfoszfátszint >10 mg/dl	- A foszfátsökkentő terápiát meg kell kezdeni, a szérum foszfátszintjét hetente monitorozni kell, ÉS - A futibatinib-kezelést fel kell függeszteni, amíg a foszfátszint $\leq 7,0$ mg/dl nem lesz, és a futibatinib-kezelést a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni. - Véglegesen hagyja abba a futibatinib alkalmazását, ha a szérum foszfátszintje nem $\leq 7,0$ mg/dl a második dóziscsökkentést követő 2 héten belül.

A szerózus retinaleválás esetén szükséges dózismódosításokat a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat: Dózismódosítások szerózus retinaleválás esetén

Mellékhatás	Futibatinib dózismódosítása
Tünetmentes	A futibatinib adását a jelenlegi dózisban kell folytatni. A monitorozást a 4.4 pontban leírtak szerint kell elvégezni.
A látásélesség mérsékelt csökkenése (a legjobb korrigált látásélesség 20/40 vagy ennél jobb érték vagy ≤ 3 vonalnyi látáscsökkenés a kiindulási állapothoz képest); korlátozott eszközhasználat a mindennapi életben.	- A futibatinib adását fel kell függeszteni. Ha a következő vizsgálat során javulás tapasztalható, a futibatinibet az eggyel kisebb dózisszinten kell folytatni. - Ha a tünetek kiújulnak, továbbra is fennállnak vagy a vizsgálat során nem tapasztalható javulás akkor a futibatinib-kezelés végleges abbahagyását a klinikai állapot alapján kell mérlegelni.
A látásélesség kifejezett csökkenése (a legjobb korrigált látásélesség rosszabb, mint 20/40 vagy >3 vonalnyi látáscsökkenés a kiinduláshoz képest, legfeljebb 20/200-ig); mindennapi tevékenységekben való korlátozottság	- A futibatinib adását fel kell függeszteni, amíg nem rendeződik. Ha a következő vizsgálaton javulás tapasztalható, a futibatinibet a 2-vel kisebb dózisszinten lehet folytatni. - Ha a tünetek kiújulnak, továbbra is fennállnak vagy a vizsgálat során nem tapasztalható javulás akkor a futibatinib-kezelés végleges abbahagyását a klinikai állapot alapján kell mérlegelni.
A látásélesség 20/200-nál rosszabb az érintett szemben; mindennapi tevékenységekben való korlátozottság	A futibatinib-kezelés végleges abbahagyását a klinikai állapot alapján kell mérlegelni.

A más mellékhatások esetén alkalmazandó dózismódosításokat a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat: Dózismódosítás más mellékhatások esetén

Egyéb mellékhatások	3. fokozat ^a	- A futibatinib adását fel kell függeszteni, amíg a toxicitás nem rendeződik 1. fokozatra vagy a kiindulási állapotra, majd a futibatinib-kezelést újra lehet indítani - a felfüggesztés előtti dózissal 1 héten belül rendeződött hematológiai toxicitás esetén, - eggyel kisebb dózisszinten más mellékhatások esetén.
	4. fokozat ^a	A futibatinib-kezelést véglegesen le kell állítani.

^aA súlyosság az amerikai Országos Rákkutató Intézet mellékhatásokra vonatkozó közös terminológiai kritériumai (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE 4.03. sz. verzió) meghatározása szerinti.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél (≥ 65 év) nincs szükség specifikus dózismódosításra (lásd 5.1 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében [kreatinin-clearance (CLcr) 30–89 ml/perc a Cockcroft-Gault egyenlet alapján]. Súlyos vesekárosodásban szenvedő (CLcr < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, időszakos hemodialízisben részesülő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok, ezért nem adható adagolási javaslat (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra, ha a futibatinibet enyhe (Child-Pugh A osztály), mérsékelt (Child-Pugh B osztály) vagy súlyos (Child-Pugh C osztály) májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazzák. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél azonban nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A futibatinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Lytgobi orális alkalmazásra szolgál. A tablettákat étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban. A teljes dózis beadásának biztosítása érdekében a tablettákat egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hyperphosphatemia

A hyperphosphataemia a futibatinib alkalmazásakor várható farmakodinámiás hatás (lásd 5.1. pont). A hosszan elnyúló hyperphosphataemia lágyszöveti mineralizációt okozhat, beleértve a bőrkalcifikációt, vascularis calcifikációt, és a myocardialis calcifikációt, anémiához, hyperparathyreosishoz és hypocalcaemiához vezethet, amely izomgörcsöket, QT-szakasz-megnyúlást és arrythmiákat okozhat (lásd 4.2 pont).

A hyperphosphataemia kezelésére vonatkozó ajánlások közé tartozik az étrendi foszfátkorlátozás, a foszfátsökkentő terápia alkalmazása és szükség esetén a dózis módosítása (lásd 4.2. pont).

A betegek 83,4%-a alkalmazott foszfátsökkentő terápiát a futibatinib-kezelés során (lásd 4.8. pont).

Szerózus retinaleválás

A futibatinib szerózus retinaleválással járó reakciókat okozhat, amelyek olyan tünetekkel járhatnak, mint a homályos látás, üvegtesti homály vagy photopsia (lásd 4.8. pont). Ez közepes mértékben befolyásolhatja egyes betegek gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4.7. pont)

Szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés megkezdése előtt, 6 héttel a kezelés megkezdését követően, és sürgősséggel, ha látással kapcsolatos tünetek jelentkeznek. A szerózus retinaleválási reakciók esetén be kell tartani a dózismódosítási útmutatókat (lásd 4.2. pont).

A klinikai vizsgálat lefolytatása során nem volt rutinszerű monitorozás, például optikai koherencia tomográfia (OCT) vizsgálat sem az aszimptomatikus szerózus retinaleválás kimutatására; ezért a

futibatinib-kezeléssel összefüggő aszimptomatikus szerózus retinaleválás incidenciája nem ismert.

Körültekintően kell eljárni olyan betegek esetében, akiknél a szem klinikailag szignifikáns elváltozásai állnak fenn, mint például retinabetegségek, többek között központi szerózus retinopathia, makula-/retinadegeneráció, diabéteszes retinopathia és korábbi retinaleválás.

Szemszárazság

A futibatinib szemszárazságot okozhat (lásd 4.8 pont). Ha szükséges a betegeknek szemnedvesítő szemészeti készítményeket kell alkalmazniuk a szemszárazság megelőzésére és kezelésére.

Embriofötális toxicitás

A hatásmechanizmus és az állatokkal végzett reprodukciós vizsgálat eredményei alapján (lásd 5.3. pont) a futibatinib magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják. A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról. Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni fogamzóképes nőknél és fogamzóképes nőpartnerrel rendelkező férfiaknál a Lytgobi-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 1 hétig, mechanikus módszert kell alkalmazni második fogamzásgátlási módszerként a terhesség megakadályozására (lásd 4.6. pont). A terhesség kizárása érdekében a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni.

Együttes alkalmazás erős CYP3A-inhibitorokkal

Az erős CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása, a futibatinib-kezelés ideje alatt kerülendő, mivel azok növelhetik a futibatinib plazmakoncentrációját (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Együttes alkalmazás erős vagy közepes erősségű CYP3A-induktorokkal

Az erős vagy közepes CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása, a futibatinib-kezelés ideje alatt kerülendő, mivel azok csökkenthetik a futibatinib plazmakoncentrációját (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Laktóz

A Lytgobi laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai a futibatinibre

CYP3A-inhibitorok

Egy erős CYP3A-inhibitor, az itraconazol 200 mg-os többszöri dózisának egyidejű alkalmazása a futibatinib C_{max} értékét 51%-kal, az AUC értékét pedig 41%-kal növelte 20 mg futibatinib egyszeri orális dózisát követően. Ezért az erős CYP3A-inhibitorok (pl. klaritromicin, itraconazol) egyidejű alkalmazása növelheti a futibatinib plazmakoncentrációját, ezért kerülendő. Ha ez nem lehetséges, a megfigyelt tolerálhatóság alapján mérlegelje a futibatinib dózisának csökkentését az eggyel kisebb dózisszintre (lásd 4.2 és 4.4 pont).

CYP3A-induktorok

Egy erős CYP3A-inhibitor rifampin 600 mg-os többszöri dózisának egyidejű alkalmazása a futibatinib C_{max} értékét 53%-kal, az AUC értékét pedig 64%-kal növelte 20 mg futibatinib egyszeri orális dózisát követően. Ezért az erős vagy közepes CYP3A-induktorok (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, efavirenz, rifampin) egyidejű alkalmazása csökkentheti a futibatinib plazmakoncentrációját, ezért kerülendő. Ha ez nem lehetséges, a tolerálhatóság gondos monitorozása mellett fontolóra kell venni, hogy a futibatinib dózisát fokozatos emeléssel kell végezni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

P-gp-gátlók

Kinidin, egy P-gp-gátló, 200 mg-os többszörös dózisának együttes alkalmazása 8%-kal növelte a futibatinib $C_{\max}$ értékét és 17%-kal az $AUC_{\inf}$ értékét a 20 mg futibatinib egyszeri szájon át adott adagját követően. Ezért nem valószínű, hogy a P-gp-gátlók egyidejű alkalmazása klinikailag releváns hatással lenne a futibatinib expozíciójára.

Protonpumpa-gátlók

Az egészséges alanyoknak lansoprazollal (egy protonpumpa-gátlóval) együtt adott futibatinib mértani középértékei a $C_{\max}$ ill. az AUC esetében 108%, illetve 105% voltak, az önállóan alkalmazott futibatinibhez képest. Ezért nem valószínű, hogy a protonpumpa-gátlók egyidejű alkalmazása klinikailag releváns hatással lenne a futibatinib expozíciójára.

A futibatinib hatásai más gyógyszerekre

A futibatinib hatása a CYP3A-szubsztrátra

Egészséges alanyoknál a midazolám (egy CYP3A-érzékeny szubsztrát) $C_{\max}$ és AUC mértani középértékei 95%, illetve 91% voltak a futibatinibbel történő együttadás esetén az önállóan alkalmazott midazolámhoz képest. Ezért nem valószínű, hogy a futibatinib egyidejű alkalmazása klinikailag releváns hatással lenne a CYP3A szubsztrát expozíciójára.

A futibatinib hatása a P-gp -szubsztrátokra

A digoxin (egy érzékeny P-gp-szubsztrát) $C_{\max}$ és $AUC_{\inf}$ mértani középértékeinek aránya sorrendben 95% és 100% volt, amikor egészséges önkénteseknél futibatinibbel együtt adták, az önállóan alkalmazott digoxinhoz képest. Ezért nem valószínű, hogy a futibatinib együttes alkalmazása klinikailag releváns hatással lenne a P-gp-szubsztrátok expozíciójára.

A futibatinib hatása a BCRP-szubsztrátokra

Rozuvasztatin (egy érzékeny BCRP-szubsztrát) $C_{\max}$ és $AUC_{\inf}$ mértani középértékeinek aránya sorrendben 110% és 113% volt, amikor egészséges önkénteseknél futibatinibbel együtt adták, az önállóan alkalmazott rozuvasztatinhoz képest. Ezért nem valószínű, hogy a futibatinib egyidejű alkalmazása klinikailag releváns hatással lenne a BCRP-szubsztrátok expozíciójára.

A futibatinib hatása a CYP1A2-szubsztrátokra

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a futibatinib potenciálisan indukálhatja a CYP1A2-t. A futibatinib CYP1A2-érzékeny szubsztrátokkal (pl. olanzapin, teofillin) való egyidejű alkalmazása csökkentheti az expozíciójukat, és ezért befolyásolhatja a hatásukat.

Hormonális fogamzásgátlók

Jelenleg nem ismert, hogy a futibatinib csökkentheti-e a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Ezért a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek mechanikus fogamzásgátló módszerrel kell kiegészíteniük a védekezést a Lytgobi-kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább 1 hétig (lásd 4.6 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek és fogamzóképes nőpartnerrel rendelkező férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Lytgobi-kezelés alatt és 1 hétig a kezelés befejezését követően. Mivel a futibatinibnek a fogamzásgátlók metabolizmusára és hatásosságára gyakorolt hatását még nem vizsgálták, a fogamzásgátlók mellett második fogamzásgátló módszerként barrier módszereket kell alkalmazni a terhesség elkerülése érdekében.

Terhesség

A futibatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Lytgobi nem javallt a terhesség alatt, és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a futibatinib és/vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az szoptatott csecsemőre nézve kockázatot nem lehet kizárni. A Lytgobi alkalmazásának ideje alatt és az utolsó adagot követő 1 héten a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A futibatinib humán termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Állatokkal végzett termékenységi vizsgálatokat nem végeztek a futibatinibbel (lásd 5.3. pont). A futibatinib farmakológiája alapján a férfi és női termékenység károsodása nem zárható ki.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az futibatinib közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Lytgobi-kezelés alatt a betegeknek elővigyázatosnak kell lenniük vezetés vagy gépek kezelése során, ha kimerültséget vagy látászavarokat tapasztalnak (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb ($\geq 20\%$) mellékhatások a következők voltak: hyperphosphataemia (89,7%), körömbetegségek (44,1%), székrekedés (37,2%), alopecia (35,2%), hasmenés (33,8%), szájszárazság (31,0%), kimerültség (31,0%), hányinger (28,3%), bőrszárazság (27,6%), emelkedett GOT (ASAT)-szint (26,9%), hasi fájdalom (24,8%), szájgyulladás (24,8%), hányás (23,4%), palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (22,8%), ízületi fájdalom (21,4%) és étvágycsökkenés (20,0%).

A leggyakoribb súlyos mellékhatások a bélelzáródás (1,4%) és a migrén (1,4%) voltak.

A betegek 7,6%-ánál jelentették, hogy a mellékhatások miatt véglegesen megszakították a kezelést; az adagolás abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a stomatitis volt (1,4%), minden egyéb mellékhatás egyszer fordult elő.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 4. táblázat a TAS-120-101-es vizsgálat jelzett populációjában kezelt 145 betegnél előforduló mellékhatásokat foglalja össze. A futibatinib-expozíció medián időtartama 8,87 hónap volt (min: 0,5, max: 31,7). A mellékhatások felsorolása a MedDRA szervrendszeri (SOC) kategóriák szerint történik. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat: A TAS-120-101-es vizsgálatban a jelzett populációban (N=145) megfigyelt mellékhatások – a kezelés során fellépő események előfordulási gyakorisága szerint jelentve

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hyperphosphataemia Csökkent étvágy Hyponatraemia Hypophosphataemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Ízérzékelési zavar
	Gyakori	Migrén
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori	Szájszárazság
	Gyakori	Súlyos retinaleválás ^a

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Szájgyulladás Hasmenés Hányinger Székrekedés Szájszárazság Hányás Hasi fájdalom
	Gyakori	Bélelzáródás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Palmo-plantaris erythrodysesthesia szindróma Körömrendellenességek ^b Száras bőr Alopecia
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Izomfájdalom Ízületi fájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Kimerültség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Emelkedett máj transzaminázszint

^a Ide tartozik a szerózus retinaleválás, a retinalis pigment epithelium leválása, a subretinalis folyadék, a chorioretinopathia, macula ödéma és a maculopathia. Lásd alább a „Szerózus retinaleválás” részt.

^b Ide tartozik a körömtotoxicitás, körömágy-érzékenység, körömrendellenesség, a köröm elszíneződése, a köröm dystrophia, a köröm hypertrophia, a körömfertőzés, köröm pigmentatio, az onychalgia, az onychoclasia, az onycholysis, az onychomadesis, az onychomycosis és a paronychia

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hyperphosphatemia

A futibatinnal kezelt betegek 89,7%-ánál számoltak be hyperphosphatemiáról, és a betegek 27,6%-ánál fordult elő 3-as fokozatú esemény, azaz a szérumszén-dioxid szint >7 mg/dl és ≤ 10 mg/dl közötti értéke, a klinikai tünetektől függetlenül. A bármely fokozatú hyperphosphatemia kialakulásáig eltelt medián idő 6,0 nap volt (tartomány: 3,0–117,0 nap).

Egyik reakció sem volt 4-es vagy 5-ös fokozatú, sem súlyos, és nem járt a futibatinnal-kezelés abbahagyásával. Az adagolás megszakítása a betegek 18,6%-ánál, míg dóziscsökkentés a betegek 17,9%-ánál fordult elő. A hyperphosphatemia az étrendi foszfátkorlátozással és/vagy foszfátsökkentő terápia és/vagy dózismódosítás alkalmazásával kezelhető volt.

A hyperphosphatemia kezelésére vonatkozó ajánlások a 4.2. és 4.4. pontban találhatók.

Szerózus retinaleválás

A szerózus retinaleválás a futibatinnal kezelt betegek 6,2%-ánál fordult elő. A reakciók mindegyike 1-es vagy 2-es fokozatú volt súlyosság szerint. Az adagolás megszakítása a betegek 2,1%-ánál, míg dóziscsökkentés a betegek 2,1%-ánál fordult elő. Egyik reakció sem vezetett a futibatinnal-kezelés felfüggesztéséhez. A szerózus retinaleválás általában kezelhető volt.

A szerózus retinaleválás kezelésére vonatkozó ajánlások a 4.2. és 4.4. pontban találhatók.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem áll rendelkezésre információ a futibatinib túlادagolásáról.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC-kód: L01 EN04

Hatásmechanizmus

A konstitutív fibroblaszt növekedési faktor receptor (FGFR) jelátvitel képes támogatni a rosszindulatú sejtek proliferációját és túlélését. A futibatinib egy tirozin-kináz-inhibitor, amely kovalens kötással irreverzibilisen gátolja az FGFR 1, 2, 3 és 4 működését. A futibatinib *in vitro* gátló hatást mutatott az FGFR2 rezisztenciamutációkkal szemben (N550H, V565I, E566G, K660M).

Farmakodinámiás hatások

Szérumszofátszint

A futibatinib az FGFR-gátlás következményeként megemelte a szérumszofátszintjét. A hyperphosphataemia kezelésére szofátszofkcentő terápia és dózismódosítás javasolt: lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A TAS-120-101 egy multicentrikus, nyílt, egykaros vizsgálat volt, melyben a futibatinib hatásosságát és biztonságosságát értékelték irrezekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus intrahepatikus cholangiocarcinomában szenvedő, korábban már kezelt betegeknél. A korábban FGFR-irányított terápiaiban részesült betegeket kizárták. A hatásossági populáció 103 olyan betegből áll, akiknél legalább 1 korábbi gemcitabin és platinaalapú kemoterápia során vagy után progresszió következett be, és akiknél a központi vagy helyi laboratóriumokban végzett vizsgálat FGFR2 fúziót (77,7%) vagy átrendeződést (22,3%) állapított meg.

A betegek naponta egyszer szájon át kaptak futibatinib-et 20 mg-os dózisban a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. Az elsődleges hatásossági kimeneteli mutató az objektív válaszarány (objective response rate, ORR) volt, amelyet egy független felülvizsgáló bizottság (independent review committee, IRC) határozott meg a RECIST v1.1 alkalmazásával, ahol a másodlagos végpont a válasz időtartama (duration of response, DoR) volt.

A medián életkor 58 év (tartomány: 22–79 év) volt, 22,3%-uk ≥ 65 éves, 56,3%-uk nő és 49,5%-uk kaukázusi volt. A minden (100%) beteg Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) szerinti kiindulási teljesítményszűtusa a 0 (46,6%) vagy 1 (53,4%) volt. Minden beteg kapott korábban legalább 1 terápia szon szerinti szisztémás kezelést, 30,1% 2 két terápia szon szerinti kezelést és 23,3% 3 vagy több két terápia szon szerinti kezelést. Minden beteg korábban platinaalapú terápia t kapott, 91%-uk gemcitabin/ciszplatina terápia szon részesült korábban.

A hatásossági eredményeket a 6. táblázat foglalja össze. A válaszig eltelt idő medián értéke 2,5 hónap volt (tartomány: 0,7–7,4 hónap).

6. táblázat: Hatásossági eredmények

	Hatásosság szempontjából értékelhető populáció (N = 103)
ORR (95%-os CI) ^a	42% (32; 52)
Részleges válasz (N)	42% (43)
Válasz medián időtartama (hónap) (95%-os CI) ^b	9,7 (7,6; 17,1)

A válasz időtartamának Kaplan–Meier-féle becslése (95%-os CI)	
3 hónap	100 (100; 100)
6 hónap	85,1 (69,8; 93,1)
9 hónap	52,8 (34,2; 68,3)
12 hónap	37,0 (18,4; 55,7)

ORR = teljes válasz + részleges válasz

CI = konfidenciaintervallum

Megjegyzés: Az adatok az IRC-től származnak a RECIST v1.1 szerint, és a teljes és részleges válaszok megerősítésre kerülnek.

^aA 95%-os CI kiszámítása a Clopper–Pearson módszerrel történt.

^bA 95%-os CI meghatározása a túlélési függvény log-log transzformált CI-jén alapult.

Az itt bemutatott elsődleges elemzésen kívül köztes elemzést is végeztek a vizsgálat leállításának terve nélkül. Mindkét elemzés eredményei konzisztensek voltak. A DoR elsődleges elemzése tartalmazta az új rákellenes kezelés cenzorálását, a betegség progrediálása vagy halál miatti cenzorálást két vagy több kihagyott tumorértékelés után, vagy legalább 21 nappal a kezelés leállítása után.

Idősek

A futibatinibbel végzett klinikai vizsgálatban a betegek 22,3%-a volt 65 éves és annál idősebb. A hatásossági válaszban nem észleltek különbséget ezen betegek és a <65 éves betegek között.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Lytgobi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a cholangiocarcinoma kezelésére vonatkozóan Lásd 4.2 pontot a gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkért.

Feltételes engedélyezés

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A futibatinib farmakokinetikáját naponta egyszer 20 mg dózist kapó, előrehaladott rákban szenvedő betegeknél értékelték, kivéve, ha másként nincs megadva.

A futibatinib lineáris farmakokinetikát mutat a 4–24 mg-os dózistartományban. Az első dózis után egyensúlyi állapotot értek el, az akkumulációs ráta mértani középértéke pedig 1,03 volt. Az AUC_{ss} egyensúlyi állapot mértani középértéke 790 ng·h/ml (44,7% gCV) és a C_{max,ss} értéke 144 ng/ml (50,3% gCV) volt a javasolt napi egyszeri 20 mg-os dózis mellett.

Felszívódás

A csúcs plazmakoncentráció eléréséhez szükséges medián idő (t_{max}) 2 óra (tartomány: 1,2–22,8) volt.

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a futibatinib farmakokinetikájában a magas zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étkezések (900–1000 kalória és az összes zsírtartalmú kalóriamennyiség körülbelül 50%-a) után egészséges alanyoknál.

Eloszlás

A futibatinib körülbelül 95%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez, elsősorban albuminhoz és α1-savas glikoproteinhez. A látszólagos eloszlási térfogatot 66,1 l-re (17,5%) becsülték.

Biotranszformáció

A futibatinibet elsősorban a CYP3A (40–50%) és a glutation konjugáció (50-60%) metabolizálja *in*

vitro. Egyetlen 20 mg-os radioizotóppal jelölt futibatinib adag egészséges felnőtt férfi alanyoknál szájon át történő alkalmazását követően a plazmában a készítménnyel összefüggő fő komponensként a változatlan futibatinib volt jelen (a teljes minta radioaktivitásának 59,19%-a) egy egészséges felnőtt férfi alanyok körében végzett humán [¹⁴C] tömeg egyensúly-vizsgálatban, amelyet egy inaktív metabolit, a ciszteinilglicin TAS-06-22952 konjugátum követett (a dózis >10%-ánál).

Elimináció

A futibatinib átlagos eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 2,94 (26,5% CV) óra volt, és a látszólagos clearance mértani középértéke (CL/F) 19,8 l/h (23,0%) volt.

Kiválasztás

A futibatinib 20 mg-os egyszeri orális adagját követően egészséges férfi alanyoknál a dózis körülbelül 64%-a a széklettel, 6%-a pedig a vizelettel ürült ki. A futibatinib változatlan formában történő kiválasztása elhanyagolható volt vizeletben vagy székletben.

Gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások

A futibatinib hatása a CYP enzimekre

In vitro vizsgálatok azt jelzik, hogy a futibatinib nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A fehérjéket, és nem indukálja a CYP2B6-ot vagy CYP3A4-et klinikailag releváns koncentrációkban.

A futibatinib hatása a gyógyszertranszporterekre

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a futibatinib klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolta az OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 vagy MATE2K fehérjéket. A futibatinib a P-gp és a BCRP szubsztrátja *in vitro*. A BCRP gátlása várhatóan nem eredményez klinikailag jelentős változásokat a futibatinib expozíciójában. *In vivo* P-gp gátlása nem eredményezett klinikailag jelentős hatást a futibatinib expozíciójára (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a futibatinib szisztémás expozíciójában (kevesebb, mint 25%-os különbség az AUC-ban) az életkor (18–82 év), a nem, a rassz/etnikai hovatartozás, a testtömeg (36–152 kg), az enyhe–közepes fokú vesekárosodás vagy a májkárosodás alapján. A súlyos vesekárosodás és a végstádiumú vesebetegségben a vesedialízis hatása a futibatinib expozícióra nem ismert (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A normál májműködésű alanyokhoz képest az egyszeri dózisú futibatinibet követő szisztémás expozíció hasonló volt az enyhe fokú (Child-Pugh A osztály), a közepesen súlyos (Child-Pugh B osztály) vagy súlyos (Child-Pugh C osztály) májkárosodásban szenvedő alanyokéhoz (lásd 4.2 pont).

Expozíció-válasz kapcsolat

A vér foszfátszintjének dózisfüggő növekedését figyelték meg napi egyszeri 4 mg-tól 24 mg-ig terjedő futibatinib dózistartományt követően.

Nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns expozíció-hatásosság összefüggéseket az ORR tekintetében a napi egyszeri 20 mg futibatinib által létrehozott expozíciós tartományon belül.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt dózistoxicitás

A futibatinib patkányoknak és kutyáknak ismételt dózissal történő beadását követően a fő toxikológiai eredmények az FGFR-t irreverzibilisen gátló futibatinib farmakológiai aktivitásához kapcsolódtak, beleértve a megnövekedett szervetlen foszfort és kalciumot a plazmában, ektópiás mineralizációt a különböző szervekben és szövetekben, léziókat a csontban/porcban, olyan futibatinib expozíciók mellett, amelyek alacsonyabbak voltak, mint a 20 mg-os klinikai dózissal jelentkező humán expozíció. Szaruhártya-léziókat csak patkányoknál mutattak ki. Ezek a hatások reverzibilisek

voltak, kivéve az ektópiás mineralizációt.

Genotoxicitás

A futibatinib nem volt mutagén *in vitro* a bakteriális reverz mutagenitás (Ames) tesztben. Pozitív volt a kínai hörcsög tüdősejt tenyészetben (CHL/IU) végzett *in vitro* kromoszóma-aberrációs tesztben, de negatív volt a patkányoknál végzett csontvelő mikronukleusz vizsgálatban, és nem indukált DNS-károsodást patkányoknál végzett comet-próbán. Így a futibatinib összességében nem genotoxikus.

Karcinogenitás

A futibatinibbel összefüggésben nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Fertilitás csökkenése

Dedikált fertilitási vizsgálatokat nem végeztek a futibatinibbel. Ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a futibatinib szájon át történő alkalmazása nem eredményezett semmilyen dóziszfüggő nemkívánatos hatást a férfi és női szaporítószervekre.

Fejlődési toxicitás

A futibatinib vemhes patkányoknak történő szájon át történő alkalmazása az organogenezis időszakában 100%-os posztimplantációs veszteséget eredményezett napi 10 mg/ttkg mellett (körülbelül 3,15-szöröse az AUC alapján megállapított humán expozíciónak a javasolt klinikai dózis mellett). Napi 0,5 mg/ttkg-nál (körülbelül 0,15-szöröse az AUC alapján megállapított humán expozíciónak az ajánlott klinikai dózis mellett) csökkent átlagos magzati testtömeget, a magzati vázrendszeri és zsigeri rendellenességek, köztük jelentősebb vérérelterések emelkedését figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mannit (E421)
kukoricakeményítő
laktóz-monohidrát
nátrium-lauril-szulfát
mikrokristályos cellulóz
krospovidon
hidroxipropilcellulóz (E463)
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz (E464)
makrogolok
titán-dioxid (E171)

Csomósodásgátló

magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PCTFE//Al buborékcsoomagolás, amely buborékonként egy filmtablettát tartalmaz. A buborékcsoomagolások egy összehajtott papírtokban 7 napra elegendő filmtablettát tartalmaznak, az alábbi három kiszerelésben:

- Napi 20 mg dózis biztosítására: papírtokonként 35 filmtablettát tartalmaz (naponta egyszer 5 tablettát)
- Napi 16 mg dózis biztosítására: papírtokonként 28 filmtablettát tartalmaz (naponta egyszer 4 tablettát)
- Napi 12 mg dózis biztosítására: papírtokonként 21 filmtablettát tartalmaz (naponta egyszer 3 tablettát)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Taiho Pharma Netherlands B.V.
Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. július 04.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. június 02.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A futibatinib hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében FGFR2 fúziókkal vagy átrendeződésekkel járó, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus cholangiocarcinomában szenvedő felnőtt betegeknél, akik legalább egy korábbi szisztémás kezeléssorozat után progrediáltak, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának ezen betegek vonatkozásában betegeknél be kell nyújtania a FOENIX-CCA4 (TAS-120-205) eredményeit, amely egy ezeknél a betegeknél végzett II. fázisú vizsgálat a naponta egyszer 20 mg („A” kar) és 16 mg QD („B” kar) kezdődőziszban alkalmazott futibatinib esetében.	2027. október

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PAPÍRTOK BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lytgobi 4 mg-os filmtabletta
futibatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg futibatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db tabletta
28 db tabletta
35 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

Napi 12 mg adag
Napi 16 mg adag
Napi 20 mg adag

Vegyen be három tablettát naponta egyszer
Vegyen be négy tablettát naponta egyszer
Vegyen be öt tablettát naponta egyszer

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

Nyomja át a tablettát a másik oldalra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Taiho Pharma Netherlands B.V.
Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG
SZEMPONTJÁBÓL**

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lytgobi 4 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lytgobi 4 mg
futibatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Lytgobi 4 mg filmtabletta futibatinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Lytgobi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lytgobi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lytgobi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lytgobi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lytgobi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Lytgobi hatóanyaga a futibatinib, amely a daganatellenes gyógyszerek tirozinkináz-gátlóknak nevezett csoportjába tartozik. Ez a sejten belül gátolja a fibroblaszt növekedési faktor receptornak (angol betűszóval FGFR) nevezett fehérje hatását, amely segít a sejtnövekedés szabályozásában. A rákos sejtekben ez a fehérje módosult formában lehet jelen. Az FGFR gátlásával a futibatinib képes megakadályozni ezekben a rákos sejtekben a növekedését.

A Lytgobi önmagában (monoterápiában) alkalmazható olyan epevezeték rákban (más néven kolangiokarcinómában) szenvedő felnőttek kezelésére, amelyek szétterjedtek vagy műtéttel nem eltávolíthatók olyan betegeknél, akik korábban már részesültek kezelésben, és akiknek tumora bizonyos típusú rendellenes „FGFR”-fehérjével rendelkezik.

2. Tudnivalók a Lytgobi szedése előtt

Ne szedje a Lytgobi-t, ha allergiás a futibatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Lytgobi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- arról tájékoztatták, hogy vérében magas a foszfátszint (hiperfoszfatémia néven ismert állapot) a vérvizsgálati eredmény alapján;
- látási vagy szemészeti problémái, például retinaproblémái (a szemfenéken lévő idegszövet érzékeny rétegei) vannak.

Szemvizsgálatok javasoltak:

- a Lytgobi-kezelés megkezdése előtt;
- 6 héttel később, vagy bármikor, ha látási vagy szemészeti problémák jelentkeznek.

A Lytgobi szerózus retinaleválást okozhat (a retina elhúzódik a normális helyzetétől). A tünetek közé tartozik a homályos látás, a látótér fényvillanásai (fotopszia) és a látótérben mozgó kis sötét alakzatok (úszók). Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha látásával kapcsolatban bármilyen problémát észlel.

A Lytgobi megemelheti vérében a foszfátszintet, és szervezete különféle szöveteiben ásványi anyagok, például kalcium, lerakódásához vezethet. Kezelőorvosa előírhat étrendi változásokat, foszfátsökkentő kezelést vagy a Lytgobi-kezelés módosítását, leállítását, ha szükséges. Azonnal mondja meg kezelőorvosának, ha fájdalmas bőrsérülések alakulnak ki, izomgörcsöket, zsibbadást vagy szájremegést, illetve rendellenes szívverést tapasztalt.

A Lytgobi károsíthatja a magzatot. Ha Ön fogamzóképes nő, vagy partnere fogamzóképes, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt és a Lytgobi utolsó adagja után még 1 hétig. Mivel nem ismert, hogy a Lytgobi csökkenti-e a fogamzásgátló gyógyszer hatékonyságát mechanikus fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni a fogamzásgátlók szedése mellett, a terhesség elkerülése érdekében.

Gyermekek és serdülők

A Lytgobi nem adható 18 év alatti gyermekeknek vagy serdülőknek, mivel nem ismert, hogy biztonságos és hatásos-e ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Lytgobi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Feltétlenül beszéljen a kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, hogy kezelőorvosa eldönthesse, hogy a kezelést meg kell-e változtatni:

- **itrakonazol:** gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **klaritromicin:** bizonyos fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **rifampicin:** tuberkulózis vagy bizonyos más fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál:** epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **efavirenz:** HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **teofillin:** légzési problémák kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **olanzapin:** mentális betegségek tüneteinek kezelésére szolgáló gyógyszer.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Terhesség/fogamzásgátlás – információk nők számára**

A Lytgobi kezelés alatt nem eshet teherbe, mivel ez a gyógyszer árthat a babának. A kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni, és a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a Lytgobi utolsó adagja után még 1 hétig. A fogamzásgátlás második formájaként mechanikus fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a terhesség elkerülése érdekében. Beszélje meg kezelőorvosával az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátlást.

- **Fogamzásgátlás - információk férfiaknak**

A Lytgobi-kezelés alatt nem szabad gyermeket nemzenie, mert ez a gyógyszer árthat a babának. Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a Lytgobi utolsó adagja után még 1 hétig.

- **Szoptatás**

Tilos szoptatnia a Lytgobi-kezelés alatt és az utolsó adag bevétele után még 1 hétig. Ez azért van, mert nem ismert, hogy a Lytgobi átjuthat-e az anyatejbe, és ezáltal árthat-e a babának.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lytgobi mellékhatásokat, például fáradtságot vagy látászavarokat okozhat. Ilyen esetben ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Lytgobi laktózt és nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz (tejben vagy tejtermékekben található). Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Lytgobi-t?

A Lytgobi kezelést olyan szakorvosnak kell elkezdenie, aki jártas az epevezetékrák diagnosztizálásában és kezelésében. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

5 db 4 mg-os Lytgobi tabletta (összesen 20 mg futibatinib) szájon át, naponta egyszer. Kezelőorvosa szükség esetén módosítja az adagot, vagy leállítja a kezelést.

Az alkalmazás módja

A tablettát egészben, egy pohár vízzel, minden nap ugyanabban az időpontban nyelje le. A Lytgobi étkezés közben vagy étkezések között is bevehető. A tablettákat egészben kell lenyelni, hogy biztosítsa a teljes adag bevitelét.

A kezelés időtartama

A Lytgobi-t addig szedje, amíg az kezelőorvosa azt előírja.

Ha az előírtnál több Lytgobi-t vett be

Értesítse rögtön kezelőorvosát, ha az előírtnál több Lytgobi-t vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Lytgobi-t

- Ha a Lytgobi egy adagját legfeljebb 12 órán belül kihagyta, vegye be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.
- Ha több mint 12 órája elfelejtett bevenni egy adag Lytgobi-t, hagyja ki a kihagyott adagot. Majd a szokásos időpontban vegye be a következő adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adag Lytgobi-t, ha hányást tapasztal. Majd a szokásos tervezett időpontban vegye be a következő adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Lytgobi szedését

Ne hagyja abba a Lytgobi szedését anélkül, hogy megbeszelné azt kezelőorvosával, mivel ez csökkentheti a terápia sikerességét.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha bármilyen súlyos mellékhatást tapasztal. Az alábbi mellékhatások gyakoriak (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- Migrén
- Bélelzáródás

Egyéb mellékhatások

Ha Önnek bármilyen egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ezek a következő gyakoriságokkal fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- vérvizsgálatok során kimutatott magas vagy alacsony foszfátszint,
- vérvizsgálatok során kimutatott alacsony nátriumszintek,
- körömágytól leváló körmök, rossz körömképződés, a körmök színének megváltozása,
- székrekedés,
- hasmenés,
- szájszárazság,
- hányás,
- hasi fájdalom,
- hajhullás (alopecia),
- kimerültség vagy gyengeség,
- bőrszárazság,
- a vérvizsgálatok során kimutatott magas májenzimszintek,
- hányinger,
- a szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz),
- csökkent étvágy,
- szemszárazság,
- bőrpír, duzzanat, hámlás vagy érzékenység, elsősorban a kéz- vagy a lábfejen („kéz-láb” szindróma),
- változások az ízérzékelésben,
- izomfájdalom,
- ízületi fájdalom.

Gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- Szemészeti problémák, beleértve a szem vagy a szaruhártya (a szem elülső része) gyulladását, homályos látás, a látómezőben mozgó kis sötét alakzatok hirtelen megjelenése (úszók) és fényvillanások a látómezőben (fotopszia).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lytgobi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő Felh. után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg

gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lytgobi?

- A készítmény hatóanyaga a futibatiniib.
4 mg futibatiniibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: kukoricakeményítő, kroszpovidon, hidroxipropilcellulóz, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, mannit, mikrokristályos cellulóz és nátrium-lauril-szulfát (lásd 2. pont, „A Lytgobi laktózt és nátriumot tartalmaz”)
Filmbevonat: hipromellóz, makrogolok és titán-dioxid
Csomósodásgátló: magnézium-sztearát

Milyen a Lytgobi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A 4 mg Lytgobi tabletták kerek, fehér, filmtabletta formájában kerül forgalomba, egyik oldalán „4MG”, a másik oldalán „FBN” mélynyomású jelzéssel.

A Lytgobi tabletták buborékcsoomagolásban vannak csomagolva. A buborékcsoomagolások egy összehajtott papírtokban 7 napra elegendő filmtablettát tartalmaznak, az alábbi három kiszerelésben:

- Napi 20 mg adag biztosítására: papírtokonként 35 tablettát tartalmaz (naponta egyszer 5 tablettát)
- Napi 16 mg adag biztosítására: papírtokonként 28 tablettát tartalmaz (naponta egyszer 4 tablettát).
- Napi 12 mg adag biztosítására: papírtokonként 21 tablettát tartalmaz (naponta egyszer 3 tablettát)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu> található.

A betegájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.