VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Lytgobi 4 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 4 mg af futibatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5,4 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hringlaga (6 mm), hvít, filmuhúðuð tafla ígreypt með „4MG“ á annarri hliðinni og „FBN“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lytgobi einlyfjameðferð er ætluð til meðferðar fyrir fullorðna sjúklinga með staðbundið, langt gengið gallrásarkrabbamein, eða gallrásarkrabbamein með meinvörpum, með viðtaka 2 fyrir trefjakímfrumuvaxtarþáttar (FGFR2) samruna eða endurröðun sem hefur ágerst eftir að minnsta kosti eina fyrri altæka meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lytgobi meðferð skal hafin af lækni með reynslu af greiningu og meðferð sjúklinga með krabbamein í gallrás.

Tilvist FGFR2 genasamruna eða endurröðunar skal staðfesta með viðeigandi greiningarprófi áður en meðferð með Lytgobi er hafin.

Skammtar
Ráðlagður upphafsskammtur er 20 mg af futibatinibi til inntöku einu sinni á dag.

Ef meira en 12 klukkustundir eru liðnar frá því að taka átti skammt af futibatinibi eða ef uppköst eiga sér stað eftir að skammtur er tekinn inn, á ekki að taka viðbótarskammt heldur skal halda meðferð áfram með því að taka næsta skammt samkvæmt skammtaáætlun.

Meðferð á að halda áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til óásættanleg eiturhrif koma fram.

Hjá öllum sjúklingum er mælt með mataræði sem takmarkar fosfatneyslu, en það er hluti af meðhöndlun hækkunar fosfats í blóði. Hefja skal fosfatlækkandi meðferð þegar magn fosfats í sermi er ≥ 5,5 mg/dl. Ef magn fosfats í sermi er > 7 mg/dl, skal breyta skammtinum af futibatinibi með tilliti til tímalengdar og alvarleika blóðfosfathækkunar (sjá töflu 2). Langvarandi hækkun fosfats í blóði

getur valdið steinefnaútfellingum í mjúkvef, þar með talið húðkölkun, æðakölkun og kölkun í hjartavöðva (sjá kafla 4.4).

Ef meðferð með Lytgobi er hætt, eða magn fosfats í sermi fer niður fyrir eðlileg mörk, skal hætta fosfatlækkandi meðferð og mataræði. Alvarleg blóðfosfatlækkun getur lýst sér með ringlun, flogum, staðbundnum taugafræðilegum niðurstöðum, hjartabilun, öndunarbilun, þróttleysi í vöðvum, rákvöðvalýsu og rauðalosblóðleysi.

Skammtaaðlögun vegna lyfjamilliverkunar

Samhliðanotkun futibatinibs með öflugum CYP3A hemlum
Forðast skal samhliða gjöf futibatinibs og öflugra CYP3A4 hemla, svo sem ítracónazóls (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ef það er ekki mögulegt skal íhuga að minnka skammtinn af futibatinibi í næstu skammtastærð fyrir neðan og hafa náið eftirlit með þoli.

Samhliðanotkun futibatinibs með sterkum eða miðlungssterkum CYP3A virkjum
Forðast skal samtímis gjöf futibatinibs og öflugra eða miðlungsöflugra CYP3A4 virkja svo sem rifampisíns (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ef það er ekki mögulegt, skal íhuga að auka skammtinn af futibatinibs smám saman og hafa náið eftirlit með þoli.

Meðhöndlun eiturverkana
Íhuga ber að aðlaga skammtinn eða gera hlé á meðferð til að meðhöndla eiturverkanir. Ráðlögð skammtaminnkunarþrep er að finna í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlögð skammtaminnkunarþrep fyrir futibatinib

Skammtur	Skammtaminnkunarþrep	
20 mg til inntöku einu sinni á dag	**Fyrsta**	**Annað**
	16 mg til inntöku einu sinni á dag	12 mg til inntöku einu sinni á dag

Hætta skal meðferð til frambúðar hjá sjúklingum sem þola ekki 12 mg skammt af futibatinibi einu sinni á dag.

Skammtaaðlögun vegna blóðfosfathækkunar er að finna í töflu 2.

Tafla 2: Skammtaaðlögun vegna blóðfosfathækkunar

Aukaverkun	Skammtaaðlögun futibatinibs
Fosfat í sermi ≥ 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	• Hefja skal fosfatlækkandi meðferð og hafa vikulegt eftirlit með fosfati í sermi • Halda skal áfram núverandi skammti af futibatinibi
Fosfat í sermi >7 mg/dl - ≤10 mg/dl	• Hefja/auka fosfatlækkandi meðferð og hafa vikulegt eftirlit með fosfati í sermi OG • Minnka skal futibatinib í næstu skammtastærð fyrir neðan – Ef fosfat í sermi lækkar niður í ≤ 7,0 mg/dl innan 2 vikna eftir skammtaminnkun skal halda áfram með þessum minni skammti – Ef fosfat í sermi hefur ekki lækkað í ≤ 7,0 mg/dl innan 2 vikna, skal minnka futibatinib enn frekar, niður í næsta skammt fyrir neðan – Ef fosfat í sermi hefur ekki lækkað í ≤ 7,0 mg/dl innan 2 vikna eftir aðra skammtaminnkun, skal gera hlé á gjöf futibatinibs þar til fosfat í sermi er ≤ 7,0 mg/dl og halda síðan áfram með þann skammt sem gefinn varð áður en hlé var gert á meðferð
Fosfat í sermi > 10 mg/dl	• Hefja/auka skal fosfatlækkandi meðferð og hafa vikulegt eftirlit með fosfati í sermi OG

	• Gera skal hlé á gjöf futibatinibs þar til fosfat er ≤ 7,0 mg/dl og hefja síðan aftur gjöf futibatinibs með næstu skammtastærð fyrir neðan • Hætta skal notkun futibatinibs til frambúðar ef fosfat í sermi lækkar ekki niður í ≤ 7,0 mg/dl innan 2 vikna eftir að skammtur hefur verið minnkaður tvisvar

Skammtaaðlögun vegna vessandi sjónuloss er að finna í töflu 3.

Tafla 3: Skammtaaðlögun vegna vessandi sjónuloss

Aukaverkun	Skammtaaðlögun futibatinibs
Án einkenna	• Halda skal áfram gjöf futibatinibs með núverandi skammti. Eftirlit skal framkvæmt eins og lýst er í kafla 4.4.
Miðlungsmikil minnkun sjónskerpu (besta leiðrétta sjónskerpa 20/40 eða betri eða ≤ 3 línur af sjónskerðingu frá upphafsgildi); takmarkar mikilvægar athafnir daglegs lífs	• Gera skal hlé á gjöf futibatinibs. Ef dregið hefur úr einkennum við næstu skoðun skal hefja aftur meðferð næstu skammtastærð fyrir neðan. • Ef einkennin endurtaka sig, eru viðvarandi eða hafa ekki batnað við skoðun skal íhuga að hætta meðferð með futibatinibi til frambúðar með tilliti til klínísks ástands.
Umtalsverð minnkun sjónskerpu (besta leiðrétta sjónskerpa minni en 20/40 eða > 3 línur af sjónskerðingu frá upphafsgildi allt að 20/200); takmarkar athafnir daglegs lífs	• Gera skal hlé á futibatinibi þar til einkennin ganga til baka. Ef dregið hefur úr einkennum við næstu skoðun má hefja meðferð með futibatinibi með skammti sem er 2 skammtastærðum minni. • Ef einkennin endurtaka sig, eru viðvarandi eða hafa ekki lagast við skoðun skal íhuga að hætta meðferð með futibatinibi til frambúðar með tilliti til klínísks ástands.
Sjónskerpa sem er minni en 20/200 í auganu sem varð fyrir áhrifum; takmarkar athafnir daglegs lífs	• Íhuga skal að hætta meðferð með futibatinibi til frambúðar með tilliti til klínísks ástands.

Skammtaaðlögun vegna annarra aukaverkana kemur fram í töflu 4.

Tafla 4: Skammtaaðlögun vegna annarra aukaverkana

Aðrar aukaverkanir	3. stig[a]	• Gera skal hlé á gjöf futibatinibs þangað til eiturverkun gengur til baka á 1. stig eða upphafsgildi, og síðan halda áfram futibatinibi – fyrir blóðeiturverkanir sem ganga til baka innan 1 viku á sama skammti og fyrir hléið. – fyrir aðrar aukaverkanir, á næsta skammti fyrir neðan.
	4. stig[a]	Stöðva futibatinib meðferð varanlega

[a]Alvarleiki eins og hann er skilgreindur af National Cancer Institute Common Terminology Critera for Adverse Events (NCI CTCAE útgáfa 4.03).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Engin sérstök skammtaaðlögun er nauðsynleg fyrir aldraða sjúklinga (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.1).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með vægt skerta eða miðlungsmikið skerta

nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CLcr] 30 til 89 ml/mín. áætlað samkvæmt Cockcroft-Gault). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) eða sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun með hléum og því er ekki hægt að ráðleggja skammta fyrir þá (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar futibatinib er gefið sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A), miðlungsmikið skerta (Child-Pugh flokkur B) eða verulega skerta (Child-Pugh flokkur C) lifrarstarfsemi. Hins vegar liggja engar upplýsingar fyrir um öryggi hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. (sjá kafla 5.2).

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun futibatinibs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf
Lytgobi er til inntöku. Taka skal töflurnar með eða án matar á um það bil sama tíma á hverjum degi. Töflurnar skal gleypa í heilu lagi til að tryggja að fullur skammtur sé tekinn inn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðfosfathækkun
Blóðfosfathækkun eru lyfhrif sem búast má við eftir gjöf futibatinibs (sjá kafla 5.1). Langvarandi blóðfosfathækkun getur valdið steinefnaútfellingum í mjúkvef, þar með talið húðkölkun, æðakölkun og kölkun í hjartavöðva, blóðleysi, kalkvakaofseytingu og blóðkalsíumlækkun sem getur valdið vöðvakrömpum, lengingu á QT-bili og hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.2).

Ráðlagt er að meðhöndla blóðfosfathækkun með fosfatskertu mataræði, fosfatlækkandi meðferð og skammtaaðlögun eftir þörfum (sjá kafla 4.2).
Fosfatlækkandi meðferð var notuð hjá 83,4% sjúklinga meðan á meðferð með futibatinibi stóð (sjá kafla 4.8).

Vessandi sjónulos
Futibatinib getur valdið vessandi sjónulosi sem getur komið fram sem einkenni eins og óskýr sjón, augngrugg eða blossasýn (sjá kafla 4.8). Þetta getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.7).

Augnlæknir skal framkvæma augnskoðun áður en meðferð er hafin, 6 vikum eftir að meðferð hefst og án tafar ef vart verður við einkenni frá augum. Ef vessandi sjónulos kemur fyrir skal fylgja leiðbeiningum um skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

Meðan á klínísku rannsókninni stóð fór ekkert venjubundið eftirlit fram, að meðtaldri sneiðmyndatöku af sjónhimnu (optical coherence tomography, OCT), til að greina einkennalaust vessandi sjónulos; því er tíðni einkennalauss sjónuloss í tengslum við futibatinib ekki þekkt.

Gæta skal sérstaklega að sjúklingum með klínískt mikilvæga augnsjúkdóma, svo sem sjónhimnusjúkdóma, meðal annars, en ekki takmarkað við, miðlægan vessandi sjónukvilla, sjóndepils-/sjónurýrnun, sykursýkissjónukvilla og fyrri tilvik sjónuloss.

Augnþurrkur
Futibatinib getur valdið augnþurrki (sjá kafla 4.8). Sjúklingar skulu nota efni til að draga úr ertingu í slímhúð til að fyrirbyggja eða til meðferðar við augnþurrki eftir þörfum.

Eiturverkanir á fósturvísi/fóstur
Samkvæmt verkunarhætti og niðurstöðum úr dýrarannsókn (sjá kafla 5.3), getur futibatinib valdið fósturskaða þegar það er notað á meðgöngu. Upplýsa skal þungaðar konur um mögulega áhættu fyrir fóstrið. Konur á barneignaraldri og karlar með kvenkynsmaka á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með Lytgobi stendur og í 1 viku eftir að meðferð lýkur. Nota skal sæðishindrandi getnaðarvörn sem aukalega getnaðarvörn til að forðast þungun (sjá kafla 4.6). Framkvæma skal þungunarpróf áður en meðferð er hafin til að útiloka þungun.

Samsett meðferð með öflugum CYP3A hemlum
Forðast skal samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla vegna þess að það getur aukið plasmaþéttni futibatinibs (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Samsett meðferð með öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A virkjum
Forðast skal samhliðanotkun öflugra eða miðlungsöflugra CYP3A virkja þar sem það getur lækkað plasmaþéttni futibatinibs (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Laktósi
Lytgobi inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum
Lytgobi inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á futibatinib

CYP3A hemlar
Samhliðagjöf endurtekinna 200 mg skammta af itraconazole, öflugs CYP3A hemils, hækkaði C_{max} futibatinibs um 51% og AUC um 41% eftir stakan 20 mg skammt af futibatinibi til inntöku. Þess vegna getur samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla (t.d. clarithromycin og itraconazole) aukið plasmaþéttni futibatinibs og því ætti að forðast hana. Ef það er ekki mögulegt, ætti að íhuga að minnka skammtinn af futibatinibi í næstu skammtastærð fyrir neðan með tilliti til þess þols sem komið hefur fram (sjá kafla 4.2 og 4.4).

CYP3A virkjar
Samhliðagjöf endurtekinna 600 mg skammta af rifampin, öflugs CYP3A virkja, lækkaði C_{max} futibatinibs um 53% og AUC um 64% eftir stakan 20 mg skammt af futibatinibi til inntöku. Þess vegna getur samhliðanotkun öflugra eða miðlungsöflugra CYP3A virkja (t.d. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, efavirenz og rifampin) dregið úr plasmaþéttni futibatinibs og því ætti að forðast hana. Ef það er ekki mögulegt, skal íhuga að auka futibatinib skammtinn smám saman og hafa náið eftirlit með þoli (sjá kafla 4.2 og 4.4).

P-gp hemlar
Samhliðagjöf endurtekinna 200 mg skammta af quinidin, P-gp hemils, hækkaði C_{max} futibatinibs um 8% og AUC_{inf} um 17% eftir stakan 20 mg skammt af futabitinibi til inntöku. Þess vegna er samhliðagjöf P-gp hemla ekki líkleg til að hafa klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir futibatinibi.

Prótónupumpuhemlar
Hlutfall margfeldismeðaltals futibatinibs var 108% fyrir C_{max} og 105% fyrir AUC, þegar það var gefið heilbrigðum einstaklingum samhliða lansoprazole (prótónupumpuhemli) í samanburði við futibatinib eitt sér. Þess vegna er samhliðagjöf prótonpumpuhemla hemla ekki líkleg til að hafa klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir futibatinibi.

Áhrif futibatinibs á önnur lyf

Áhrif futibatinibs á CYP3A hvarfefni
Hlutfall margfeldismeðaltals midazolams (CYP3A næms hvarfefnis) var 95% fyrir C_{max} og 91% fyrir AUC, þegar það var gefið heilbrigðum einstaklingum samhliða futibatinibi í samanburði við midazolam eitt sér. Þess vegna er samhliðagjöf futibatinibs ekki líkleg til að hafa klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir CYP3A.

Áhrif futibatinibs á P-gp hvarfefni
Rúmfræði meðaltöl digoxins (næmt P-gp hvarfefni) hækkuðu um 95% fyrir C_{max} og um 100% fyrir AUC_{inf} þegar það var gefið samhliða futibatinibi í samanburði við digoxin eitt og sér. Þess vegna er samhliðagjöf futibatinibs ekki líkleg til að hafa klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir P-gp hvarfefnum.

Áhrif futibatinibs á BCRP *hvarfefni*
Rúmfræði meðaltöl rosuvastatins (næmt BCRP hvarfefni) hækkuðu um 110% fyrir C_{max} og um 113% fyrir AUC_{inf} þegar það var gefið samhliða futibatinibi í samanburði við rosuvastatin eitt og sér. Þess vegna er samhliðagjöf futibatinibs ekki líkleg til að hafa klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir BCRP hvarfefnum.

Áhrif futibatinibs á CYP1A2 hvarfefni
In vitro rannsóknir benda til þess að futibatinib geti virkjað CYP1A2. Samhliðagjöf futibatinibs og CYP1A2 næmra hvarfefna (t.d. olanzapine og theofylline) getur dregið úr útsetningu fyrir þeim og getur því haft áhrif á virkni þeirra.

Hormónagetnaðarvarnalyf
Enn er ekki vitað hvort futibatinib getur dregið úr virkni altækra hormónagetnaðarvarnarlyfja. Þess vegna ættu konur sem nota altæk hormónagetnaðarvarnarlyf að bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn meðan á Lytgobi meðferð stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.6).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir fyrir karla og konur
Konur á barneignaraldri og karlar með kvenkyns maka á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með Lytgobi stendur og í 1 viku eftir að meðferð lýkur. Þar sem áhrif futibatinib á umbrot og verkun getnaðarvarnalyfja hafa ekki verið rannsökuð skal nota sæðishindrandi getnaðarvarnir til viðbótar við aðrar getnaðarvarnir til að forðast þungun.

Meðganga
Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun futibatinibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á fósturvísi/fóstur (sjá kafla 5.3). Lytgobi á ekki að nota á meðgöngu nema mögulegur ávinningur fyrir konuna réttlæti mögulega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf
Ekki er þekkt hvort futibatinib eða umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Lytgobi stendur og í 1 viku eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi
Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif futibatinib á frjósemi hjá mönnum. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrifum futibatinibs á frjósemi (sjá kafla 5.3). Samkvæmt á lyfjafræðilegum eiginleikum futibatinibs er ekki hægt að útiloka hættu á skertri frjósemi hjá konum og körlum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Futibatinib hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir þreytu eða sjóntruflunum meðan á meðferð með Lytgobi stendur (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi
Algengustu (≥ 20%) aukaverkanirnar voru blóðfosfathækkun (89,7%), naglakvillar (44,1%), hægðatregða (37,2%), hármissir (35,2%), niðurgangur (33,8%), munnþurrkur (31,0%), þreyta (31,0%), ógleði (28,3%), þurr húð (27,6%), hækkun ASAT (26,9%), kviðverkir (24,8%), munnbólga (24,8%), uppköst (23,4%), handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesa syndrome) (22,8%), liðverkir (21,4%) og minnkuð matarlyst (20,0%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru garnastífla (1,4%) og mígreni (1,4%).

Tilkynnt var um að meðferð hefði verið hætt vegna aukaverkana hjá 7,6% sjúklinga. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að lyfjagjöf var hætt var munnbólga (1,4%), allar aðrar aukaverkanir komu fyrir einu sinni.

Tafla yfir aukaverkanir
Í töflu 5 eru teknar saman aukaverkanir sem komu fram hjá 145 sjúklingum í meðferðarþýðinu sem fékk meðferð í rannsókn TAS-120-101. Miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir futibatinib var 8,87 mánuðir (lágmark: 0,5; hámark: 31,7). Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Tíðnin er skilgreind sem Mjög algengar (≥ 1/10) og algengar (≥ 1/100 til < 1/10). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5: Aukaverkanir sem komu fyrir hjá meðferðarþýði í rannsókn TAS-120-101 (N=145) – tíðni skráð samkvæmt nýgengi atvika meðan á meðferð stóð

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðfosfathækkun Minnkuð matarlyst Blóðnatríumlækkun Blóðfosfatlækkun
Taugakerfi	Mjög algengar	Bragðtruflun
	Algengar	Mígreni
Augu	Mjög algengar	Augnþurrkur
	Algengar	Vessandi sjónulos[a]
Meltingarfæri	Mjög algengar	Munnbólga Niðurgangur Ógleði Hægðatregða Munnþurrkur Uppköst Kviðverkir
	Algengar	Garnateppa
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Handa- og fótaheilkenni Naglakvillar[b] Þurr húð Hármissir
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkir Liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Aukning lifrartransamínasa

[a] Þar með talið vessandi sjónulos, los í lithimnuþekju, vökvasöfnun undir sjónu, æðu- og sjónukvilli, sjónudepilbjúgur og sjónudepilskvilli. Sjá að neðan „*Vessandi sjónulos*“.
[b] Þar með talið eituráhrif á neglur, eymsli í naglbeð, naglakvillar, upplitun nagla, naglarýrnun, ofvöxtur nagla, sýking í nöglum, litun nagla, tauganaglverkir (onychalgia), stökkar neglur (onychoclasis), naglarlos (onycholysis), naglamissir (onychomadesis), sveppasýking í nöglum (onychomycosis) og naglgerðisbólga

(paronychia).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðfosfathækkun
Tilkynnt var um blóðfosfathækkun hjá 89,7% sjúklinga sem fengu meðferð með futibatinibi og 27,6% sjúklinga voru með 3. stigs tilvik, skilgreind sem fosfat í sermi > 7 mg/dl og ≤ 10 mg/dl, óháð klínískum einkennum. Miðgildi tímalengdar fram að blóðfosfathækkun, á hvaða stigi sem er, var 6,0 dagar (á bilinu: 3,0 til 117,0 dagar).

Engar af aukaverkununum voru með alvarleika á stigi 4 eða 5, eða leiddu til þess að hætta þurfti meðferð með futibatinibi. Gera þurfti hlé á meðferð hjá 18,6% sjúklinga og minnka þurfti skammta hjá 17,9% sjúklinga. Blóðfosfathækkun var viðráðanleg með takmörkunum á fosfati í mataræði og/eða gjöf fosfatlækkandi meðferðar og/eða aðlögun skammta.

Ráðleggingar um meðhöndlun blóðfosfathækkunar má sjá í kafla 4.2 og 4.4.

Vessandi sjónulos
Vessandi sjónulos kom fyrir hjá 6,2% sjúklinga sem fengu meðferð með futibatinibi. Viðbrögðin voru í öllum tilvikum á alvarleikastigi 1 eða 2. Gera þurfti hlé á meðferð hjá 2,1% sjúklinga og minnka þurfti skammta hjá 2,1% sjúklinga. Engar aukaverkananna leiddu til þess að notkun futibatinib var hætt. Vessandi sjónulos var yfirleitt viðráðanlegt.

Ráðleggingar um meðhöndlun á vessandi sjónulosi má sjá í kafla 4.2 og 4.4.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun futibatinibs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishemjandi lyf, próteinkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EN04

Verkunarháttur
Símyndaðar merkjasendingar trefjakímfrumuvaxtarþáttar (FGFR) geta stutt við útbreiðslu og lifun illkynja frumna. Futibatinib er týrósínkínasahemill sem hamlar FGFR 1, 2, 3 og 4 óafturkræft með samgildri tengingu. Futibatinib sýndi hamlandi virkni *in vitro* gegn FGFR2 ónæmisstökkbreytingum (*N550H, V565I, E566G, K660M*).

Lyfhrif

Fosfatmagn í sermi
Flutibatinib jók fosfatmagn í sermi vegna þess að það hamlar FGFR. Mælt er með fosfatlækkandi meðferð og aðlögun skammta til að meðhöndla blóðfosfathækkun: sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8.

Verkun og öryggi
TAS-120-101 var opin, fjölsetra, eins arms rannsókn, gerð til að meta verkun og öryggi futibatinibs til meðferðar hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð við gallrásarkrabbameini í lifur sem var

staðbundið, langt gengið og óskurðtækt, eða sem var með meinvörpum. Sjúklingar sem höfðu fengið fyrri FGFR-miðaða meðferð voru útilokaðir. Hjá þeim 103 sjúklingum sem voru í hópnum þar sem verkun var metin hafði sjúkdómurinn ágerst á eða eftir að minnsta kosti 1 fyrri krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á gemcitabine og platinum og voru með FGFR2 samruna (77,7%) eða endurröðun (22,3%), samkvæmt prófum sem gerð voru á miðlægum eða staðbundnum rannsóknarstofum.

Sjúklingar fengu 20 mg skammt af futibatinibi til inntöku einu sinni á dag þar til sjúkdómurinn ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Aðalmæligildi verkunar var hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate (ORR)) að mati óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST útgáfu 1.1, með tímalengd svörunar (duration of response, (DoR)) sem lykilaukaendapunkt.

Miðgildi aldurs var 58 ár (á bilinu 22 til 79 ár), 22,3% voru ≥ 65 ára, 56,3% voru konur og 49,5% voru af hvítum kynþætti. Allir sjúklingarnir (100%) voru með upphafsgildi 0 (46,6%) eða 1 (53,4%) á ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færniskalanum. Allir sjúklingar höfðu fengið að minnsta kosti 1 fyrri altæka (systemic) meðferð, 30,1% höfðu fengið 2 fyrri meðferðir og 23,3% höfðu fengið 3 eða fleiri fyrri meðferðir. Allir sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með platínusamböndum, þar með talið höfðu 91% áður fengið meðferð með gemcítabine/cisplatin.

Niðurstöður um verkun eru teknar saman í töflu 6. Miðgildi tíma fram að svörun var 2,5 mánuðir (á bilinu 0,7 - 7,4 mánuðir).

Tafla 6: Niðurstöður um verkun

	Þýði sem hægt var að meta verkun hjá (N = 103)
ORR (95% CI)[a]	42% (32; 52)
Hlutasvörun (N)	42% (43)
Miðgildi tímalengdar svörunar (mánuðir) (95% CI)[b]	9,7 (7,6; 17,1)
Kaplan-Meier mat á tímalengd svörunar (95% CI)	
3 mánuðir	100 (100; 100)
6 mánuðir	85,1 (69,8; 93,1)
9 mánuðir	52,8 (34,2; 68,3)
12 mánuðir	37,0 (18,4; 55,7)

ORR = heildartíðni svörunar + hlutasvörun
CI= öryggisbil
Athugið: Gögn koma frá óháðri matsnefnd samkvæmt grundvelli RECIST-kvarða v1.1 og full svörun og hlutasvörun hafa verið staðfest.
[a]95% öryggisbil var reiknað með Clopper-Pearson aðferðinni
[b]95% öryggisbil var byggt á log-log breyttu öryggisbili fyrir lifunarverkun.

Auk aðalgreiningarinnar sem er kynnt hér var milligreining einnig framkvæmd án þess að til stæði að stöðva rannsóknina. Niðurstöður úr báðum greiningunum voru samsvarandi. Aðalgreiningin fyrir tímalengd svörunar fól í sér skerðingu á gögnum vegna nýrrar meðferðar gegn krabbameini, vegna versnandi sjúkdóms eða dauða eftir að mat á æxli vantaði í tvö eða fleiri skipti eða að minnsta kosti 21 degi eftir að meðferð var hætt.

Aldraðir sjúklingar
Í klínískri rannsókn á futibatinibi voru 22,3% sjúklinga 65 ára og eldri. Enginn munur greindist á verkun hjá þessum sjúklingum og hjá sjúklingum < 65 ára.

Börn
Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Lytgobi hjá öllum undirhópum barna við meðferð á gallrásarkrabbameini. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf futibatinibs voru metin hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein sem fengu 20 mg einu sinni á dag nema annað sé tekið fram.

Lyfjahvörf futibatinibs eru línuleg á skammtabilinu 4 mg til 24 mg. Jafnvægi var náð eftir fyrsta skammtinn og var margfeldismeðaltal hlutfalls uppsöfnunar 1,03. Margfeldismeðaltal AUC_{ss} við jafnvægi var 790 ng·klst/ml (44,7% gCV) og $C_{max,ss}$ var 144 ng/ml (50,3% gCV) við ráðlagðan skammt sem er 20 mg einu sinni á dag.

Frásog
Miðgildi tímans fram að hámarksplasmaþéttni (t_{max}) var 2 klukkustundir (á bilinu: 1,2 til 22,8 klst.).

Enginn klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum futibatinibs kom fram eftir neyslu fituríkrar og hitaeiningaríkrar máltíðar (900 hitaeiningar til 1.000 hitaeiningar með um það bil 50% af heildarhitaeiningainnihaldi máltíðarinnar úr fitu) hjá heilbrigðum þátttakendum.

Dreifing
Um það bil 95% futibatinibs er bundið próteinum, aðallega albúmíni og α1-sýru glýkóprótein, í plasma hjá mönnum. Áætlað dreifingarrúmmál var 66.1 l (17,5%).

Umbrot
Futibatinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A (40-50%) sem og með glútaþíontengingu (50-60%) *in vitro*. Eftir inntöku staks 20 mg skammts af geislamerktu futibatinibi hjá heilbrigðum fullorðnum karlmönnum var helsti lyfjatengdi hlutinn í plasma óbreytt futibatinib (59,19% af heildargeislavirkni sýnisins) [^{14}C] í massajafnvægisrannsókn hjá heilbrigðum fullorðnum karlmönnum, þar á eftir kom eitt óvirkt umbrotsefni, cysteinýlglýsín viðhengi TAS-06-22952 (> 10% af skammti).

Brotthvarf
Meðalhelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) af futibatinibi var 2,94 (26,5% CV) klukkustundir og margfeldismeðaltal úthreinsunar (CL/F) var 19,8 l/klst. (23,0%).

Útskilnaður
Eftir stakan 20 mg skammt af geislamerktu futibatinibi til inntöku hjá heilbrigðum karlmönnum, komu u.þ.b. 64% af skammtinum fram í hægðum og 6% í þvagi. Útskilnaður futibatinibs í óbreyttu formi var hverfandi bæði í þvagi og hægðum.

Lyfjamilliverkanir

Áhrif futibatinibs á CYP ensím
In vitro rannsóknir benda til þess að futibatinib hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A og virki ekki CYP2B6 eða CYP3A4 við klínískt mikilvæga þéttni.

Áhrif futibatinibs á lyfjaferjur
In vitro rannsóknir bentu til þess að futibatinib hamlaði ekki OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 eða MATE2K við klínískt mikilvæga þéttni. Futibatinib er hvarfefni P-gp og BCRP *in vitro*. Ekki er búist við að hömlun á BCRP leiði til klínískt mikilvægra breytinga á útsetningu fyrir futibatinibi. Hömlun á P-gp leiddi ekki til klínískt marktækra áhrifa á futibatinib útsetningu *in vivo* (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Enginn klínískt marktækur munur á altækri útsetningu fyrir futibatinibi (minna en 25% munur á AUC) sást eftir aldri (18 - 82 ára), kyni, kynþætti/þjóðerni, líkamsþyngd (36 - 152 kg), eða vegna vægt skertrar eða miðlungsmikið skertrar nýrnastarfsemi eða vegna skertrar lifrarstarfsemi. Áhrif verulega skertrar nýrnastarfsemi og nýrnaskilunar við nýrnasjúkdóm á lokastigi á útsetningu fyrir futibatinibi eru ekki þekkt (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi
Í samanburði við þátttakendur með eðlilega lifrarstarfsemi var altæk útsetning eftir stakan skammt af futibatinibi svipuð og hjá þátttakendum með vægt (Child-Pugh flokkur A), miðlungsmikið (Child-Pugh flokkur B) og verulega (Child-Pugh flokkur C) skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Samband milli útsetningar og svörunar
Skammtaháð aukning á fosfatþéttni í blóði kom fram eftir skammt á bilinu 4 mg til 24 mg af futibatinibi einu sinni á dag.

Engin tölfræðilega marktæk tengsl komu fram milli útsetningar og verkunar með tilliti til heildarsvörunartíðni (overall response rate, ORR) á því bili sem útsetning var á, eftir 20 mg af futibatinibi einu sinni á dag.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta
Helstu eiturefnafræðilegar niðurstöður eftir endurtekna skammta af futibatinibi bæði hjá rottum og hundum tengdust lyfjafræðilegri virkni futibatinibs sem er óafturkræfur hemill á FGFR. Þar er m.a. um að ræða aukningu á ólífrænum fosfór og kalsíum í plasma, staðvilltar steinefnaútfellingar í ýmsum líffærum og vefjum og skemmdir í beinum/brjóski, við útsetningu fyrir futibatinibi sem er minni en útsetning hjá mönnum við klíníska skammtinn sem er 20 mg. Sár á hornhimnu sáust aðeins hjá rottum. Þessi áhrif gengu til baka að undanskildum staðvilltum steinefnaútfellingum.

Eiturverkanir á erfðaefni
Futibatinib olli ekki stökkbreytingum *in vitro* á stökkbreytingaprófi (Ames próf). Það var jákvætt í *in vitro* litningabreytingaprófi í rækt lungnafrumna úr kínverskum hömstrum (CHL/IU), en neikvætt í beinmergsörkjarnaprófi hjá rottum og olli ekki DNA skemmdum samkvæmt erfðaefnisprófi (comet assay) hjá rottum. Futibatinib hefur því almennt ekki eiturverkanir á erfðaefni.

Krabbameinsvaldandi áhrif
Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar fyrir futibatinibi.

Skert frjósemi
Sérstakar rannsóknir með tilliti til frjósemi hafa ekki verið gerðar á futibatinibi. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta leiddi inntaka futibatinibs ekki til skammtatengdra niðurstaðna sem líklegt er að leiði til skertrar frjósemi í æxlunarfærum karla eða kvenna..

Eiturverkanir á þroska
Þegar ungafullum rottum var gefið futibatinib til inntöku meðan á líffæramyndun stóð leiddi það til 100% taps fóstuvísa eftir hreiðrun við 10 mg/kg á dag (u.þ.b. 3,15-föld útsetning hjá mönnum samkvæmt AUC við ráðlagðan klínískan skammt). Við 0,5 mg/kg á dag (um það bil 0,15-föld útsetning hjá mönnum samkvæmt AUC við ráðlagðan klínískan skammt), sást minnkuð meðalþyngd fóstra, aukin vansköpun beinagrindar og líffæra, þar með talið breytingar á stórum æðum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni
Mannitól (E421)

Maíssterkja
Laktósaeinhýdrat
Natríumlárýlsúlfat
Örkristallaður sellulósi
Krosspóvídón
Hýdroxýpropýlsellulósi (E463)
Magnesíumsterat

Filmuhúðun
Hýprómellósi (E464)
Makrógól
Títantvíoxíð (E171)

Gljáefni
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE lagskiptar þynnur með bakhlið úr álþynnu með einni töflu í hverju holrými. Hver þynna inniheldur 7 daga birgðir af filmuhúðuðum töflum innsigluðum í samanbrjótanlegt pappaveski í eftirfarandi þremur skammtapakkningum:

- 20 mg dagskammtur: Hvert veski inniheldur 35 töflur (5 töflur einu sinni á dag).
- 16 mg dagskammtur: Hvert veski inniheldur 28 töflur (4 töflur einu sinni á dag).
- 12 mg dagskammtur: Hvert veski inniheldur 21 töflu (3 töflur einu sinni á dag).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Lytgobi 4 mg töflur
EU/1/23/1741/001

EU/1/23/1741/002
EU/1/23/1741/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. júlí 2023
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. júní 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta verkun og öryggi futibatinibs hjá fullorðnum sjúklingum með gallrásarkrabbamein sem er staðbundið, langt gengið eða sem er með meinvörpum, með FGFR2 samruna eða endurröðun sem hefur ágerst eftir að minnsta kosti eina fyrri altæka meðferð, skal markaðsleyfishafinn leggja fram niðurstöður úr FOENIX-CCA4 (TAS-120-205), 2. stigs rannsókn á futibatinibi með upphafsskammt 20 mg á dag (meðferðararmur A) og 16 mg á dag (meðferðararmur B), hjá slíkum sjúklingum.	Október 2027

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

VESKISKORT FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Lytgobi 4 mg filmuhúðaðar töflur
futibatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 4 mg af futibatinib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

21 tafla
28 töflur
35 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

12 mg dagskammtur
16 mg dagskammtur
20 mg dagskammtur

Takið þrjár töflur einu sinni á dag
Takið fjórar töflur einu sinni á dag
Takið fimm töflur einu sinni á dag

Dagur 1
Dagur 2
Dagur 3
Dagur 4
Dagur 5
Dagur 6
Dagur 7

Ýtið töflunni í gegn yfir á hina hliðina.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1741/001	21 tafla
EU/1/23/1741/002	28 töflur
EU/1/23/1741/003	35 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lytgobi 4 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Lytgobi 4 mg
futibatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Lytgobi 4 mg filmuhúðaðar töflur
futibatinib

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:
1. Upplýsingar um Lytgobi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lytgobi
3. Hvernig nota á Lytgobi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lytgobi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lytgobi og við hverju það er notað

Lytgobi inniheldur virka efnið futibatinib, sem tilheyrir krabbameinslyfjaflokki sem nefnist týrósínkínasahemlar. Það hindrar verkun próteins í frumunni sem kallast viðtaki fyrir trefjakímfrumuvaxtarþátt (FGFR) sem hjálpar til við að hafa stjórn á frumuvexti. Krabbameinsfrumur geta verið með óeðlilegt form af þessu próteini. Með því að hamla FGFR getur futibatinib komið í veg fyrir vöxt slíkra krabbameinsfruma.

Lytgobi er notað eitt og sér (einlyfjameðferð) til að meðhöndla fullorðna með gallrásarkrabbamein sem hefur breiðst út eða ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð hjá sjúklingum sem hafa þegar fengið fyrri meðferð og æxli þeirra eru með ákveðna tegund af óeðlilegum „FGFR“.

2. Áður en byrjað er að nota Lytgobi

Ekki má nota Lytgobi ef um er að ræða ofnæmi fyrir futibatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Lytgobi er notað ef:
- þér hefur verið sagt að þú sért með mikið magn af fosfati í blóðinu (ástand sem kallast blóðfosfathækkun) byggt á niðurstöðum úr blóðrannsókn
- þú ert með sjóntruflanir eða augnvandamál eins og vandamál með sjónhimnu (ljósnæm lög af taugavef aftast í auganu)

Mælt er með augnskoðun:
- áður en meðferð með Lytgobi er hafin
- 6 vikum eftir að meðferð er hafin og í hvert sinn sem einhver sjón- eða augnvandamál koma upp.

Lytgobi getur valdið vessandi sjónhimnulosi (sjónhimnan losnar frá sínum eðlilega stað). Einkennin eru óskýr sjón, leiftur fyrir augum (blossasýn) og lítil dökk korn sem hreyfast á sjónsviðinu (augngrugg). Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum breytingum á sjón.

Lytgobi getur valdið hækkun á fosfati í blóði og getur leitt til uppsöfnunar steinefna eins og kalsíums í mismunandi vefjum líkamans. Læknirinn gæti ráðlagt breytt mataræði, ávísað fosfatlækkandi meðferð eða breytt eða hætt meðferð með Lytgobi ef þörf krefur. Segðu lækninum tafarlaust frá því ef þú færð sársaukafullar meinsemdir í húð, vöðvakrampa, dofa eða nálardofa í kringum munninn eða óeðlilegan hjartslátt.

Lytgobi getur skaðað ófætt barn. Ef þú ert kona á barneignaraldri eða átt maka á barneignaraldri verður þú að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt af Lytgobi. Vegna þess að ekki er vitað hvort Lytgobi dregur úr virkni getnaðarvarnalyfja, ætti að nota sæðishindrandi getnaðarvarnir til viðbótar við slík lyf til að forðast þungun.

Börn og unglingar

Lytgobi má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára. Öryggi og verkun eru ekki þekkt hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Lytgobi
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skal láta lækninn vita ef eitthvert eftirtalinna lyfja er notað svo hann geti tekið ákvörðun um hvort breyta þurfi skammtinum:
- **itraconazole**: lyf sem er notað til að meðhöndla sveppasýkingar
- **clarithromycin**: lyf sem er notað til að meðhöndla ákveðnar sýkingar
- **rifampicin**: lyf gegn berklum eða ákveðnum öðrum sýkingum
- **carbamazepine**, **phenytoin**, **phenobarbital**: lyf sem eru notuð til meðferðar við flogaveiki
- **efavirenz**: lyf sem er notað til meðferðar við HIV-sýkingu
- **theophylline:** lyf sem er notað til að meðhöndla öndunarvandamál
- **olanzapine:** lyf sem er notað til að meðhöndla einkenni geðrænna vandamála

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- **Meðganga/getnaðarvarnir - upplýsingar fyrir konur**
  Þú ættir ekki að verða þunguð meðan á meðferð með Lytgobi stendur þar sem þetta lyf gæti skaðað barnið þitt. Taka skal þungunarpróf áður en meðferð er hafin og konur sem gætu orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 1 viku eftir síðasta skammtinn af Lytgobi. Nota ætti sæðishindrandi getnaðarvarnir sem aukagetnaðarvörn til að forðast þungun. Talaðu við lækninn um það hvaða getnaðarvörn hentar þér best.
- **Getnaðarvarnir - upplýsingar fyrir karla**
  Þú ættir ekki að geta barn meðan á meðferð með Lytgobi stendur þar sem þetta lyf getur skaðað barnið. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt af Lytgobi.
- **Brjóstagjöf**
  Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Lytgobi stendur og í 1 viku eftir síðasta skammtinn af lyfinu. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort Lytgobi getur borist út í brjóstamjólkina og skaðað barnið þitt.

Akstur og notkun véla
Lytgobi getur valdið aukaverkunum eins og þreytu og sjóntruflunum. Ekki aka eða nota vélar ef það gerist.

Lytgobi inniheldur laktósa og natríum
Þetta lyf inniheldur laktósa (sem er í mjólk og mjólkurvörum). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Lytgobi

Lytgobi meðferð skal hafin af lækni með reynslu af greiningu og meðferð sjúklinga með krabbamein í gallrás. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er
5 töflur af Lytgobi 4 mg (alls 20 mg af futibatinibi) til inntöku einu sinni á dag. Læknirinn þinn mun aðlaga skammtinn eða stöðva meðferðina ef þörf er á.

Lyfjagjöf
Gleypa á töflurnar í heilu lagi með einu glasi af vatni á sama tíma á hverjum degi. Lytgobi má taka með mat eða á milli máltíða. Töflurnar skal gleypa í heilu lagi til að tryggja að fullur skammtur sé tekinn inn.

Lengd meðferðar
Lytgobi á að taka eins lengi og læknirinn hefur mælt fyrir um.

Ef tekinn er stærri skammtur af Lytgobi en mælt er fyrir um
Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú hefur tekið stærri skammt af Lytgobi en þú áttir að taka.

Ef gleymist að taka Lytgobi
- Ef þú gleymir skammti af Lytgobi í 12 klukkustundir eða minna skaltu taka skammtinn sem gleymdist um leið og þú manst eftir því.
- Ef þú gleymir skammti af Lytgobi í meira en 12 klukkustundir skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki taka tvöfaldan skammt af Lytgobi ef þú kastar upp. Taktu næsta skammt á þínum venjulega áætlaða tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Lytgobi
Ekki hætta að taka Lytgobi án þess að ræða það við lækninn fyrst þar sem það gæti dregið úr árangri meðferðarinnar.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú færð einhverjar af alvarlegu aukaverkunum hér að neðan. Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér fyrir neðan eru algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Mígreni
- Garnateppa

Aðrar aukaverkanir
Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Aukaverkanir geta komið fram með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- há eða lág fosfatgildi koma fram í blóðprufum
- lágt natríumgildi sem kemur fram í blóðprufum
- neglur losna frá naglbeðnum, neglur verða óeðlilegar að lögun, breyting á lit naglanna
- hægðatregða
- niðurgangur
- munnþurrkur
- uppköst
- kviðverkir
- hárlos (hármissir)
- þreyta eða máttleysi
- húðþurrkur
- há gildi lifrarensíma sem koma fram í blóðprufum
- ógleði
- bólga í slímhúð í munni (munnbólga)
- minnkuð matarlyst
- augnþurrkur
- roði, þroti, flögnun eða eymsli, aðallega á höndum eða fótum (handa- og fótaheilkenni)
- breyting á bragðskyni
- vöðvaverkir
- liðverkir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Augnvandamál, þar með talið bólga í augum eða hornhimnu (fremsta hluti augans), óskýr sjón, skyndileg lítil dökk korn sem hreyfast á sjónsviðinu (augngrugg) og leiftur fyrir augum (blossasýn).

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lytgobi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lytgobi inniheldur
- Virka innihaldsefnið er futibatinib.
  Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 4 mg af futibatinib.

- Önnur innihaldsefni eru:
  Töflukjarni: maíssterkja, krosspóvídón, hýdroxýprópýlsellulósi, laktósaeinhýdrat,

magnesíumsterat, mannitól, örkristallaður sellulósi og natríumlárýlsúlfat (sjá kafla 2, „Lytgobi inniheldur laktósa og natríum”)
Filmuhúð: hýprómellósi, makrógól og títantvíoxíð
Gljáefni: magnesíumsterat

Lýsing á útliti Lytgobi og pakkningastærðir
Lytgobi 4 mg er hringlaga, hvít, filmuhúðuð tafla, ígreypt á annarri hliðinni með „4MG“ og „FBN“ á hinni hliðinni.

Lytgobi töflur eru í þynnuspjöldum innsigluðum inni í samanbrotnu veski sem inniheldur 7 daga birgðir sem hér segir:
- 20 mg dagskammtur: Hvert veski inniheldur 35 töflur (5 töflur einu sinni á dag).
- 16 mg dagskammtur: Hvert veski inniheldur 28 töflur (4 töflur einu sinni á dag).
- 12 mg dagskammtur: Hvert veski inniheldur 21 töflu (3 töflur einu sinni á dag).

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}
Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.
Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.
Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.