

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lytgobi 4 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 4 mg futibatinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5,4 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Apskrita (6 mm), baltos spalvos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „4MG“, o kitoje – „FBN“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lytgobi monoterapija yra skirta gydyti suaugusius pacientus, sergančius lokaliai progresavusia arba metastazavusia cholangiokarcinoma esant fibroblastų augimo faktoriaus 2 receptoriaus (angl. *fibroblast growth factor receptor 2*, FGFR2) geno suliejimui arba pertvarkymui, kai liga progresavo po bent vieno ankstesnio sisteminio gydymo kurso.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Lytgobi turi pradėti gydytojas, turintis tulžies takų vėžiu sergančių pacientų diagnozavimo ir gydymo patirties.

Prieš pradėdant gydymą Lytgobi, FGFR2 geno suliejimas arba pertvarkymai turi būti patvirtinti atitinkamu diagnostiniu tyrimu.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 20 mg futibatinibo, vartojamo vieną kartą per parą.

Jeigu po praleistos futibatinibo dozės praėjo daugiau kaip 12 valandų arba išgėrus dozę atsiranda vėmimas, papildomos dozės vartoti negalima, o gydymą pratęsti atėjus kitos planinės dozės laikui.

Gydymas turėtų būti tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo.

Visiems pacientams rekomenduojama laikytis fosfatų vartojimo su maistu apribojimų, kad būtų kontroliuojama hiperfosfatemija. Fosfatų kiekį mažinantį gydymą reikia pradėti, kai fosfatų lygis serume yra $\geq 5,5$ mg/dl. Jeigu fosfatų lygis serume yra >7 mg/dl, futibatinibo dozę reikia keisti atsižvelgiant į hiperfosfatemijos trukmę ir sunkumą (žr. 2 lentelę). Ilgalaike hiperfosfatemija gali

sukelti minkštųjų audinių mineralizaciją, įskaitant odos kalcifikaciją, kraujagyslių kalcifikaciją ir miokardo kalcifikaciją (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu gydymas Lytgobi nutraukiamas arba fosfatų kiekis serume nukrenta žemiau normalaus intervalo, reikia nutraukti fosfatų kiekio mažinimo terapiją ir dietą. Gali pasireikšti sunki hipofosfatemija ir jos sukeltas konfūzija, traukuliai, židininiai neurologiniai reiškiniai, širdies nepakankamumas, kvėpavimo nepakankamumas, raumenų silpnumas, raudimolis ir hemolizinė anemija.

Dozės koregavimas dėl vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos

Futibatinibo vartojimas kartu su stipriais CYP3A/P-gp inhibitoriais

Reikia vengti vartoti futibatinibą kartu su stipriais CYP3A4/P-gp inhibitoriais, tokiais kaip itraconazolas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Jeigu to padaryti neįmanoma, atidžiai stebint toleravimą, reikia apsvarstyti galimybę futibatinibo dozę sumažinti iki gretimo žemesnio lygio.

Futibatinibo vartojimas kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A/P-gp induktoriais

Futibatinibo reikia vengti vartoti kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4/P-gp induktoriais, tokiais kaip rifampicinas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Jeigu tai neįmanoma, reikia apsvarstyti galimybę palaipsniui didinti futibatinibo dozę, atidžiai stebint toleravimą.

Toksinio poveikio valdymas

Dozę reikia koreguoti arba vartojimą laikinai nutraukti norint sumažinti pasireiškusį toksinį poveikį. Rekomenduojami dozės mažinimo lygiai pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojami futibatinibo dozės sumažinimo lygiai

Dozė	Dozės sumažinimo lygiai	
20 mg per burną vieną kartą per parą	Pirmas	Antras
	16 mg per burną vieną kartą per parą	12 mg per burną vieną kartą per parą

Jeigu pacientas negali toleruoti 12 mg futibatinibo kartą per parą, gydymą reikia visam laikui nutraukti.

Dozės pakeitimai esant hiperfosfatemijai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozės pakeitimai esant hiperfosfatemijai

Nepageidaujama reakcija	Futibatinibo dozės keitimas
Fosfatų kiekis serume Nuo $\geq 5,5$ mg/dl iki ≤ 7 mg/dl	- Pradėkite fosfatų kiekį mažinančią terapiją ir stebėkite fosfatų lygį serume kas savaitę - Futibatinibą reikia tęsti esant dabartinei dozei
Fosfatų kiekis serume Nuo > 7 mg/dl iki ≤ 10 mg/dl	- Pradėkite / suintensyvinkite fosfatų kiekį mažinančią terapiją ir stebėkite fosfatų lygį serume kas savaitę IR - Futibatinibo dozės sumažinimas iki gretimos mažesnės dozės - Jeigu fosfatų kiekis serume per 2 savaites po dozės sumažinimo sumažėja iki $\leq 7,0$ mg/dl, toliau skirkite šią sumažintą dozę. - Jeigu per 2 savaites fosfatas serume nėra $\leq 7,0$ mg/dl, toliau sumažinkite futibatinibo dozę iki gretimos mažesnės dozės - Jeigu per 2 savaites po antrosios dozės sumažinimo fosfatų kiekis serume nėra $\leq 7,0$ mg/dl, futibatinibo neskirkite, kol serumo fosfatų kiekis pasieks $\leq 7,0$ mg/dl lygį, ir tęskite nuo prieš nutraukimą buvusios dozės

Fosfatų kiekis serume >10 mg/dl	• Pradėkite / suintensyvininkite fosfatų kiekį mažinančią terapiją ir stebėkite fosfatų lygį serume IR • Nutraukite futibatinibo vartojimą, kol fosfatų kiekis bus $\leq 7,0$ mg/dl, ir tęskite futibatinibo vartojimą gretima mažesne doze • Visam laikui nutraukite futibatinibo vartojimą, jeigu per 2 savaites po 2 dozių sumažinimo fosfatų kiekis lygis serume nėra $\leq 7,0$ mg/dl
------------------------------------	--

Dozės pakeitimai esant tinklainės serozinei atšakai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Dozės keitimai esant tinklainės serozinei atšakai

Nepageidaujama reakcija	Futibatinibo dozės keitimas
Be simptomų	• Tęskite futibatinibo vartojimą esama doze. Reikia stebėti, kaip aprašyta 4.4 skyriuje.
Vidutinis regos aštrumo sumažėjimas (geriausias koreguotas regos aštrumas 20/40 ar didesnis arba nuo pradinio lygio ≤ 3 eilutėmis pablogėjusi rega); ribojantis instrumentinę kasdienio gyvenimo veiklą	• Sustabdykite futibatinibo vartojimą. Jeigu vėlesnės apžiūros metu būklė pagerėjusi, futibatinibo vartojimą reikia atnaujinti, skiriant vienu lygiu mažesnę dozę. • Jeigu simptomai atsinaujina, nepraeina arba apžiūros metu nenustatomas pagerėjimas, atsižvelgiant į klinikinę būklę reikia apsvarstyti futibatinibo vartojimo nutraukimą visam laikui.
Ženklus regos aštrumo sumažėjimas (geriausias koreguotas regos aštrumas mažesnis nei 20/40 arba >3 eilutėmis pablogėjusi rega nuo pradinio lygio iki 20/200); ribojantis kasdienio gyvenimo veiklą	• Sustabdykite futibatinibo vartojimą iki simptomai praeis. Jeigu vėlesnės apžiūros metu būklė pagerėjusi, futibatinibo vartojimą galima atnaujinti, skiriant 2 lygiais mažesnę dozę. • Jeigu simptomai atsinaujina, nepraeina arba apžiūros metu nenustatomas pagerėjimas, atsižvelgiant į klinikinę būklę reikia apsvarstyti futibatinibo vartojimo nutraukimą visam laikui.
20/200 nesiekiantis paveiktos akies regos aštrumas, ribojantis kasdienio gyvenimo veiklą	• Atsižvelgiant į klinikinę būklę reikia apsvarstyti futibatinibo vartojimo nutraukimą visam laikui.

Dozės pakeitimai esant kitoms nepageidaujamoms reakcijoms pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Dozės pakeitimai esant kitoms nepageidaujamoms reakcijoms

Kitos nepageidaujamos reakcijos	3 klasė ^a	• Sustabdykite futibatinibo vartojimą, kol toksiškumas sumažės iki 1 klasės arba pradinio įvertinimo lygio, o tada pratęskite futibatinibo vartojimą – kai hematologinis toksiškumas praeina per 1 savaitę – doze, kuri buvo prieš sustabdymą; – kai yra kitos nepageidaujamos reakcijos – gretima mažesne doze.
	4 klasė ^a	Visam laikui nutraukite futibatinibo vartojimą

^a Sunkumas, apibrėžtas Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminijos kriterijais (NCI CTCAE 4.03 versija).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams (≥ 65 metų) dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (CrCl) yra 30–89 ml/min., skaičiuojant pagal Cockcroft-Gault formulę), dozės keisti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (CLcr <

30 ml/min.), arba pacientus, sergančius galutinės stadijos inkstų liga, kuriems atliekama protarpinė hemodializė, nėra, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Futibatinibo dozės koreguoti nereikia, kai futibatinibas skiriamas pacientams, turintiems lengvą (A klasės pagal Child-Pugh), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh) arba sunkų (C klasės pagal Child-Pugh) kepenų funkcijos sutrikimą. Tačiau saugumo duomenų apie pacientus, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Futibatinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Lytgobi skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia vartoti su maistu arba be jo kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu. Tabletes reikia nuryti visas, kad tikrai būtų suvartota visa dozė.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hiperfosfatemija

Hiperfosfatemija yra farmakodinaminis poveikis, kurio tikimasi vartojant futibatinibą (žr. 5.1 skyrių). Ilgalaike hiperfosfatemija gali sukelti minkštųjų audinių mineralizaciją, įskaitant odos kalcifikaciją, kraujagyslių kalcifikaciją ir miokardo kalcifikaciją, anemiją, hiperparatiroidizmą ir hipokalcemiją, dėl kurių gali atsirasti raumenų mėšlungis, QT intervalo pailgėjimas ir aritmijos (žr. 4.2 skyrių).

Hiperfosfatemijos gydymo rekomendacijos apima fosfatų ribojimą maiste, fosfatų kiekį mažinančio gydymo taikymą ir, prireikus, – dozės keitimą (žr. 4.2 skyrių).

Gydymo futibatinibu metu fosfatų kiekį mažinanti terapija taikyta 83,4 % pacientų (žr. 4.8 skyrių).

Tinklainės serozinė atšoka

Futibatinibas gali sukelti tinklainės serozinę atšoką, kuri gali pasireikšti tokiais simptomais kaip neryškus matymas, matomos drumstys ar fotopsija (žr. 4.8 skyrių). Tai gali vidutiniškai paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.7 skyrių).

Oftalmologinis tyrimas turi būti atliekamas prieš pradedant gydymą, po 6 savaičių po to ir skubiai bet kuriuo metu dėl regėjimo simptomų. Tinklainės serozinės atšokos reakcijų atveju reikia vadovautis dozės keitimo gairėmis (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinio tyrimo metu nebuvo vykdomas įprastas stebėjimas, įskaitant optinės koherencijos tomografiją (OKT), skirtas nustatyti besimptomę tinklainės serozinę atšoką; todėl besimptomio tinklainės serozinės atšokos dažnis vartojant futibatinibą nežinomas.

Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingų akių sutrikimų, tokių kaip tinklainės sutrikimai, įskaitant (sąrašas nebaigtinis) centrinę serozinę retinopatiją, geltonosios dėmės / tinklainės degeneraciją, diabetinę retinopatiją ir ankstesnę tinklainės atšoką, vaistinio preparato skyrimą reikia atidžiai apsvarstyti.

Akių sausmė

Futibatinibas gali sukelti akių sausmę (žr. 4.8 skyrių). Akių sausmės profilaktikai ar gydymui pacientai pagal poreikį turi naudoti akių sudirginimą mažinančius preparatus.

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą bei tyrimų su gyvūnais metu gautus duomenis (žr. 5.3 skyrių), nėščių moterų vartojamas futibatinibas gali pakenkti vaisiui. Nėščiasias reikia įspėti dėl galimos

rizikos vaisiui. Pastoti galinčios moterys ir vyrai, kurių partnerės yra pastoti galinčios, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Lytgobi metu ir 1 savaitę baigus gydymą kaip antrą kontracepcijos būdą reikėtų taikyti barjerinius metodus nėštumui išvengti (žr. 4.6 skyrių). Prieš pradedant gydymą reikia atlikti nėštumo testą ir atmesti nėštumo galimybę.

Derinys su stipriais CYP3A/P-gp inhibitoriais

Reikia vengti kartu vartoti stiprius CYP3A/P-gp inhibitorius, nes jie gali padidinti futibatinibo koncentraciją plazmoje (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Derinys su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A/P-gp induktoriais

Reikia vengti kartu vartoti stiprius arba vidutinio stiprumo CYP3A/P-gp induktorius, nes jie gali sumažinti futibatinibo koncentraciją plazmoje (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Laktozė

Lytgobi sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Lytgobi vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis futibatinibui

CYP3A/P-gp inhibitoriai

Kartu vartojant kelias 200 mg itrakonazolo dozes, stiprų CYP3A/P-gp inhibitorių, po vienkartinės 20 mg futibatinibo dozės per burną futibatinibo $C_{\max}$ padidėjo 51 %, o PPK – 41 %. Todėl kartu vartojant stiprius CYP3A/P-gp inhibitorius (pvz., klaritromiciną, itrakonazolą) gali padidėti futibatinibo koncentracija plazmoje, todėl jų reikia vengti. Jeigu tai neįmanoma, reikia sumažinti futibatinibo dozę iki gretimos mažesnės dozės lygio, atsižvelgiant į stebėtą toleravimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

CYP3A/P-gp induktoriai

Kartu vartojant kelias 600 mg rifampino, stipraus CYP3A/P-gp induktoriaus, dozes, po vienos 20 mg futibatinibo per burną dozės futibatinibo $C_{\max}$ sumažėjo 53 %, o PPK – 64 %. Todėl kartu vartojant stiprius ir vidutinio stiprumo CYP3A/P-gp induktorius (pvz., karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, efavirenzą, rifampiną) gali sumažėti futibatinibo koncentracija plazmoje, todėl jų reikia vengti. Jeigu tai neįmanoma, reikia palaipsniui didinti futibatinibo dozę, atidžiai stebint toleravimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Protonų siurblio inhibitoriai

Futibatinibo $C_{\max}$ ir PPK geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 108 % ir 105 %, kai sveiki tiriamieji jį vartojo kartu su lansoprazolu (protonų siurblio inhibitoriumi), palyginti su vienu futibatinibu. Kartu vartojant protonų siurblio inhibitorių (lansoprazolą), kliniškai reikšmingų futibatinibo ekspozicijos pokyčių nebuvo.

Futibatinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Futibatinibo poveikis CYP3A substratui

Midazolamo (CYP3A jautrus substratas) $C_{\max}$ ir PPK geometrinių vidurkių santykis buvo atitinkamai 95 % ir 91 %, kai sveiki tiriamieji jį vartojo kartu su futibatinibu, palyginti su vienu midazolamu. Vartojimas kartu su futibatinibu neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio midazolamo ekspozicijai.

Futibatinibo poveikis P-gp ir BCRP substratams

In vitro futibatinibas yra P-gp ir BCRP inhibitorius. Futibatinibo vartojimas kartu su P-gp (pvz., digoksinu, dabigatranu, kolchicinu) arba BCRP (pvz., rozuvastatinu) substratais gali padidinti jų ekspoziciją.

Futibatinibo poveikis CYP1A2 substratams

In vitro tyrimai rodo, kad futibatinibas gali skatinti CYP1A2. Futibatinibo vartojimas kartu su CYP1A2 jautriais substratais (pvz., olanzapinu, teofilinu) gali sumažinti jų ekspoziciją ir todėl gali turėti įtakos jų aktyvumui.

Hormoniniai kontraceptikai

Šiuo metu nežinoma, ar futibatinibas gali sumažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl moterys, vartojančios sisteminio poveikio hormoninius kontraceptikus, gydymo Lytgobi metu ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės turi papildomai naudoti barjerinį metodą (žr. 4.6 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Pastoti galinčios moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Pastoti galinčios moterys ir vyrai, kurių partnerės yra pastoti galinčios, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Lytgobi metu ir 1 savaitę baigus gydymą. Kadangi futibatinibo poveikis kontraceptikų metabolizmui ir veiksmingumui netirtas, nėštumui išvengti kaip antrą kontracepcijos būdą reikia naudoti barjerinius metodus.

Nėštumas

Duomenų apie futibatinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Lytgobi negalima vartoti nėštumo metu, nebent galima nauda moterims pateisina galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar futibatinibo arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Rizikos žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Gydant Lytgobi ir 1 savaitę po paskutinės dozės žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie futibatinibo poveikį žmogaus vaisingumui. Futibatinibo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į futibatinibo farmakologiją, negalima atmesti vyrų ir moterų vaisingumo sutrikdymo galimybes.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Futibatinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant ar valdant mechanizmus, jeigu gydymo Lytgobi metu jiems pasireiškia nuovargis arba regėjimo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios (≥ 20 %) nepageidaujamos reakcijos buvo hiperfosfatemija (89,7 %), nagų sutrikimai (44,1 %), vidurių užkietėjimas (37,2 %), alopecija (35,2 %), viduriavimas (33,8 %), burnos sausmė (31,0 %), nuovargis (31,0 %), pykinimas (28,3 %), odos sausmė (27,6 %), padidėjęs AST aktyvumas kraujyje (26,9 %), pilvo skausmas (24,8 %), stomatitas (24,8 %), vėmimas (23,4 %), delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (22,8 %), artralgiya (21,4 %) ir sumažėjęs apetitas (20,0 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo žarnyno obstrukcija (1,4 %) ir migrena (1,4 %).

Galutinis gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų reakcijų buvo fiksuotas 7,6 % pacientų; dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios buvo nutrauktas dozės vartojimas, buvo stomatitas

(1,4 %); visos kitos nepageidaujamos reakcijos buvo vienkartinės.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

5 lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 145 pacientams, gydytiems tyrimo TAS-120-101 indikuojamoje populiacijoje. Futibatinibo ekspozicijos trukmės mediana buvo 8,87 mėnesio (min. – 0,5, maks. – 31,7). Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemos klasę (OSK). Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$) ir dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos sunkumo mažėjimo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos tyrimo TAS-120-101 indikuojamoje populiacijoje (N = 145) – dažnis fiksuotas pagal su gydymu susijusių reiškinių dažnumą

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Hiperfosfatemija Apetito sumažėjimas Hiponatremija Hipofosfatemija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Disgeuzija
	Dažnas	Migrena;
Akių sutrikimai	Labai dažnas	Akių sausmė
	Dažnas	Tinklainės serozinė atšoka ^a
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Stomatitas Viduriavimas Pykinimas Vidurių užkietėjimas Burnos sausmė Vėmimas Pilvo skausmas
	Dažnas	Žarnyno nepraeinamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Plaštakų ir pėdų eritrodizestezijs sindromas Nagų sutrikimai ^b Odos sausmė Nuplikimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Mialgija Artralgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis
Tyrimai	Labai dažnas	Padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas kraujyje

^a Apima tinklainės serozinę atšoką, tinklainės pigmentinio epitelio atšoką, subretinalinį skystį, chorioretinopatiją, geltonosios dėmės edemą ir makulopatiją. Žr. toliau „Tinklainės serozinė atšoka“.

^b Apima toksinį poveikį nagams, nagų pagrindo jautrumą, nagų sutrikimą, nagų spalvos pasikeitimą, nagų distrofiją, nagų hipertrofiją, nagų infekciją, nagų pigmentaciją, onichalgiją, onichoklazę, onicholizę, onichomadežę, onichomikozę ir paronichiją

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hiperfosfatemija

Hiperfosfatemija pasireiškė 89,7 % futibatinibu gydytų pacientų, o 27,6 % pacientų pasireiškė 3 laipsnio reiškiniai, apibrėžiami kaip fosfatų kiekio serume > 7 mg/dl ir ≤ 10 mg/dl, neatsižvelgiant į klinikinius simptomus. Laiko iki bet kokio laipsnio hiperfosfatemijos pradžios mediana buvo 6,0 dienos (intervalas: 3,0–117,0 dienos).

Nė viena iš reakcijų nebuvo 4 arba 5 laipsnio sunkumo, sunki ir nė dėl vienos iš jų nereikėjo nutraukti futibatinibo vartojimo. 18,6 % pacientų dozės skyrimas buvo laikinai nutrauktas, o 17,9 % pacientų dozė buvo sumažinta. Hiperfosfatemija buvo valdoma su fosfatų vartojimo su maistu apribojimu

ir (arba) vartojant fosfatų kiekį mažinančią terapiją ir (arba) keičiant dozę.

Hiperfosfatemijos gydymo rekomendacijos pateiktos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Tinklainės serozinė atšoka

Tinklainės serozinė atšoka pasireiškė 6,2 % visų pacientų, gydytų futibatinibu. Visos reakcijos buvo 1 arba 2 laipsnio sunkumo. 2,1 % pacientų dozės skyrimas buvo laikinai nutrauktas, o 2,1 % pacientų dozė buvo sumažinta. Dėl nė vienos iš reakcijų futibatinibo vartojimas nebuvo nutrauktas. Tinklainės serozinė atšoka paprastai buvo suvaldoma.

Tinklainės serozinės atšokos gydymo rekomendacijos pateiktos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie futibatinibo perdozavimą nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01 EN04

Veikimo mechanizmas

Sudedamasis fibroblastų augimo faktoriaus receptoriaus (FGFR) signalas gali palaikyti piktybinių ląstelių plitimą ir išlikimą. Futibatinibas yra tirozino kinazės inhibitorius, kuris negrįžtamai slopina FGFR 1, 2, 3 ir 4 kovalentinėmis jungtimis. Futibatinibas *in vitro* slopina atsparumo FGFR2 mutacijas (N550H, V565I, E566G, K660M).

Farmakodinaminis poveikis

Fosfatų kiekis serume

Dėl FGFR slopinimo futibatinibas padidino fosfatų kiekį serume. Hiperfosfatemijai valdyti rekomenduojama taikyti fosfatus mažinančią terapiją ir keisti dozę: žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

TAS-120-101 – daugiacentris atviras vienos grupės tyrimas, skirtas įvertinti futibatinibo veiksmingumą ir saugumą anksčiau gydytiems pacientams, sergantiems neoperuotina lokaliai progresavusia arba metastazavusia cholangiokarcinoma. Pacientai, kuriems anksčiau taikyta FGFR terapija, buvo neįtraukti. Veiksmingumo populiaciją sudaro 103 pacientai, kuriems buvo atlikta bent viena ankstesnė chemoterapija gemcitabinu bei platinos pagrindu ir kurie turėjo FGFR2 suliejimą (77,7 %) arba pertvarkymą (22,3 %), kaip nustatyta centrinėje arba vietinėse laboratorijose atliktais tyrimais.

Pacientai vartojo futibatinibą kartą per parą, 20 mg dozę, iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo. Pagrindinis veiksmingumo baigčių rodiklis buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD), nustatytas nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) pagal RECIST 1.1v., o atsako trukmė (AT) buvo svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis.

Amžiaus mediana buvo 58 metai (ribos: nuo 22 iki 79 metų), 22,3 % buvo ≥65 metų, 56,3 % buvo

moterys ir 49,5 % buvo europidų rasės. Visų (100 %) pacientų funkcinė būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) pradinio vertinimo metu buvo 0 (46,6 %) arba 1 (53,4 %). Visiems pacientams buvo atliktas bent 1 ankstesnis sisteminio gydymo kursas, 30,1 % pacientų – 2 ankstesni gydymo kursai ir 23,3 % pacientų – 3 ar daugiau ankstesnių gydymo kursų. Visiems pacientams anksčiau buvo taikytas gydymas platinos pagrindu, įskaitant 91 % pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti gemcitabinu / cisplatina.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 6 lentelėje. Laiko iki atsako pasireiškimo mediana buvo 2,5 mėnesio (ribos: nuo 0,7 iki 7,4 mėnesio).

6 lentelė. Veiksmingumo rezultatai

	Įvertinamo veiksmingumo populiacija (N = 103)
BAD (95 % PI) ^a	42 % (32; 52)
Dalinis atsakas (N)	42 % (43)
Atsako trukmės mediana (mėn.) (95 % PI) ^b	9,7 (7,6; 17,1)
Atsako trukmės Kaplan-Meier įverčiai (95 % PI)	
3 mėnesiai	100 (100; 100)
6 mėnesiai	85,1 (69,8; 93,1)
9 mėnesiai	52,8 (34,2; 68,3)
12 mėnesių	37,0 (18,4; 55,7)

BAD – visiškas atsakas + dalinis atsakas

PI – pasiklivimo intervalas

Pastaba. Duomenys yra iš NPK pagal RECIST 1.1v, visiško ir dalinio atsako atvejai patvirtinti.

^a95 % PI buvo apskaičiuotas naudojant Clopper-Pearson metodą

^b95 % PI buvo sudarytas remiantis logaritminiu būdu transformuota išgyvenamumo funkcijos PI.

Be čia pateiktos pirminės analizės, buvo atlikta tarpinė analizė, po kurios neplanuojama nutraukti tyrimo. Abiejų analizių rezultatai dera vieni su kitais. Pirminė AT analizė apėmė naujo vėžio gydymo, ligos progresavimo arba mirties po dviejų ar daugiau praleistų naviko įvertinimų arba praėjus ne mažiau kaip 21 dienai po gydymo nutraukimo, cenzūravimą.

Senyvo amžiaus pacientai

Futibatinibo klinikiniame tyrime 22,3 % pacientų buvo 65 metų ir vyresni. Veiksmingumas šiems pacientams ir <65 metų pacientams nesiskyrė.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Lytgobi tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis cholangiokarcinomos (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginis patvirtinimas

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Futibatinibo farmakokinetika buvo įvertinta su pacientais, sergančiais progresavusiu vėžiu ir vartojančiais 20 mg dozę vieną kartą per parą, jeigu nenurodyta kitaip.

Futibatinibo farmakokinetika yra tiesinė, kai dozė svyruoja nuo 4 iki 24 mg. Pusiausvyrinė koncentracija susidarė po pirmosios dozės, o geometrinis vidutinis kaupimosi santykis buvo 1,03. Vartojant rekomenduojamą 20 mg dozę vieną kartą per parą pusiausvyrinės koncentracijos geometrinio vidurkio PPK_{ss} buvo 790 ng·h/ml (44,7 % gCV), C_{max,ss} – 144 ng/ml (50,3 % gCV).

Absorbcija

Laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje (t_{max}) susidarymo mediana buvo 2 valandos (intervalas – nuo 1,2 iki 22,8).

Sveikiems tiriamiesiems suvalgius riebaus ir kaloringo maisto (900–1 000 kalorijų, kai maždaug 50 % viso kalorijų skaičiaus sudarė riebalai), klinikiu požiūriu reikšmingų futibatinibo farmakokinetikos skirtumų nebuvo nustatyta.

Pasiskirstymas

Maždaug 95 % futibatinibo jungiasi su žmogaus plazmos baltymais, daugiausia su albuminu ir α 1-rūgšties glikoproteinu. Apskaičiuotasis teorinis pasiskirstymo tūris buvo 66,1 l (17,5 %).

Biotransformacija

Futibatinibą daugiausia metabolizuoja CYP3A (40–50 %) ir glutationo konjugacija (50–60 %) *in vitro*. Žmogaus [^{14}C] masės balanso tyrime su sveikais suaugusiais tiriamaisiais vyrais šiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę maždaug 20 mg radioaktyviuoju izotopu pažymėtą futibatinibo dozę pagrindinė su vaistiniu preparatu susijusi dalis plazmoje buvo nepakitęs futibatinibas (59,19 % viso mėginio radioaktyvumo), po to – vienas neaktyvus metabolitas – cisteinilglicino konjugatas TAS-06-22952 (>10 % dozės).

Eliminacija

Vidutinis futibatinibo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo 2,94 (26,5 % CV) valandos, o geometrinis vidutinis tariamasis klirensas (CL/F) – 19,8 l/h (23,0 %).

Šalinimas

Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems vyrams išgėrus vienkartinę maždaug 20 mg radioaktyviuoju izotopu pažymėtą futibatinibo dozę, maždaug 64 % dozės buvo išmatose ir 6 % šlapime. Futibatinibo šalinimas nepakitusių pavidalu su šlapimu arba išmatomis buvo nereikšmingas.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Futibatinibo poveikis CYP fermentams

In vitro tyrimai rodo, kad, esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, futibatinibas neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 arba CYP3A ir neskatina CYP2B6 arba CYP3A4.

Futibatinibo poveikis vaistinių preparatų pernešikliams

In vitro tyrimai parodė, kad, esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, futibatinibas slopino P-gp ir BCRP, bet neslopino OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 arba MATE2K. Futibatinibas *in vitro* yra P-gp ir BCRP substratas. Nesitikima, kad BCRP slopinimas lems kliniškai reikšmingus futibatinibo ekspozicijos pokyčius.

Ypatingos populiacijos

Atsižvelgiant į amžių (18–82 metai), lytį, rasę / etninę kilmę, kūno svorį (36–152 kg), lengvą arba vidutinį inkstų funkcijos sutrikimą arba kepenų funkcijos sutrikimą, kliniškai reikšmingų futibatinibo sisteminės ekspozicijos skirtumų nepastebėta (PPK skirtumas yra mažesnis nei 25 %). Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo ir inkstų dializės sergant galutinės stadijos inkstų liga sutrikimo poveikis futibatinibo ekspozicijai nežinomas (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali, sisteminė ekspozicija po vienos futibatinibo dozės buvo panaši tiriamųjų, turinčių lengvą (A klasės pagal Child-Pugh), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh) arba sunkų (C klasės pagal Child-Pugh) kepenų funkcijos sutrikimą (žr. 4.2 skyrių).

Ekspozicijos ir atsako sąryšis

Nuo dozės priklausomas fosfatų kiekio kraujyje padidėjimas buvo pastebėtas po vieną kartą per parą vartojamos 4–24 mg futibatinibo dozės.

20 mg futibatinibo vieną kartą per parą poveikio intervale statistiškai reikšmingų poveikio ir veiksmingumo sąryšių pagal OAD nepastebėta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Pagrindinės toksikologinės išvados, padarytos kartotinai skiriant futibatinibą tiek žiurkėms, tiek šunims, buvo susijusios su futibatinibo, kaip negrįžtamo FGFR inhibitoriaus, farmakologiniu aktyvumu, įskaitant padidėjusį neorganinio fosforo ir kalcio lygį plazmoje, ektofinę mineralizaciją įvairiuose organuose ir audiniuose, kaulų ir kremzlių pažeidimus, esant mažesnei nei 20 mg klinikinę dozę žmogui atitinkančiai ekspozicijai. Ragenos pažeidimai buvo aptikti tik žiurkėms. Šis poveikis buvo grįžtamas, išskyrus ektofinę mineralizaciją.

Genotoksiškumas

Futibatinibas *in vitro* nebuvo mutageninis bakterijų atvirkštinės mutacijos (*Ames*) tyrime. Jo rezultatai buvo teigiami *in vitro* chromosomų aberacijos bandyme su kultivuota kuniško žiurkėno plaučių ląstele (CHL/IU), kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrime su žiurkėmis jie buvo neigiami ir nesukėlė DNR pažeidimo atliekant tyrimą *Comet* su žiurkėmis. Taigi futibatinibas apskritai nėra genotoksiškas.

Kancerogeniškumas

Futibatinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Vaisingumo sutrikimas

Specialių vaisingumo tyrimų su futibatinibu neatlikta. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose futibatinibo vartojimas per burną nelėmė jokių su doze susijusių išvadų, dėl kurių gali pablogėti vyrų arba moterų reprodukcinio organų vaisingumas.

Toksinis poveikis vystymuisi

Per burną skiriant futibatinibą vaikingoms žiurkėms organogenezės laikotarpiu, 10 mg/kg kūno svorio per parą doze (maždaug 3,15 karto daugiau, nei vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę žmogui pagal PPK), po implantacijos prarandamo vaisiaus rodiklis buvo 100 %. Skiriant 0,5 mg/kg per parą dozę (maždaug 0,15 rekomenduojamos klinikinės dozės žmogui pagal PPK), buvo stebėtas sumažėjęs vidutinis vaisiaus kūno svoris, vaisiaus skeleto ir visceralinių apsigimimų padidėjimas, įskaitant didelius kraujagyslių pokyčius.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis (E421)
Kukurūzų krakmolos
Laktozė monohidratas
Natrio laurilsulfatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Makrogolis
Titano dioksidas (E171)

Blizgioji medžiaga

Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / PCTFE laminuotos lizdinės plokštelės aliuminio folijos pagrindu su viena tablete vienoje ertmėje. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 7 dienoms skirtos skaičius plėvele dengtų tablečių, sandariai sudėtų į sulankstomą kartoninį įdėklą šiomis trimis dozės pakuotėmis:

- 20 mg paros dozė: Kiekviename įdėkle yra 35 tabletės (5 tabletės vieną kartą per parą).
- 16 mg paros dozė: Kiekviename įdėkle yra 28 tabletės (4 tabletės vieną kartą per parą).
- 12 mg paros dozė: Kiekviename įdėkle yra 21 tabletė (3 tabletės vieną kartą per parą).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Lytgobi 4 mg tabletės

EU/1/23/1741/001

EU/1/23/1741/002

EU/1/23/1741/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. liepos 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti futibatinibo veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems lokaliai progresavusia arba metastazavusia cholangiokarcinoma su FGFR2 suliejimais arba pertvarkymais, progresavusia po bent vieno ankstesnio sisteminės terapijos kurso, registruotojas turėtų pateikti 2 fazės futibatinibo tyrimo FOENIX-CCA4 (TAS-120-205), kurio pradinė dozė buvo 20 mg KD (A grupė) ir 16 mg KD (B grupė), su tokiais pacientais gautus rezultatus.	2027 m. spalio mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

ĮDĖKLO KORTELĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lytgobi 4 mg plėvele dengtos tabletės
futibatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 4 mg futibatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 tabletė
28 tabletės
35 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

12 mg paros dozė
16 mg paros dozė
20 mg paros dozė

Gerkite tris tabletes vieną kartą per parą
Gerkite keturias tabletes gerkite vieną kartą per parą
Gerkite penkias tabletes vieną kartą per parą

1 diena
2 diena
3 diena
4 diena
5 diena
6 diena
7 diena

Prastumkite tabletę į kitą pusę.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1741/001	21 tabletė
EU/1/23/1741/002	28 tabletės
EU/1/23/1741/003	35 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lytgobi 4 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lytgobi 4 mg
futibatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Lytgobi 4 mg plėvele dengtos tabletės futibatinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lytgobi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lytgobi
3. Kaip vartoti Lytgobi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lytgobi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lytgobi ir kam jis vartojamas

Lytgobi sudėtyje yra veikliosios medžiagos futibatinibo, kuris priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų tirozino kinazės inhibitoriais, grupei. Jis blokuoja ląstelių baltymo, vadinamo fibroblastų augimo faktoriaus receptoriu (angl. *fibroblast growth factor receptor*, FGFR), kuris padeda reguliuoti ląstelių augimą, veikimą. Vėžinėse ląstelėse gali būti nenormali šio baltymo forma. Blokuodamas FGFR, futibatinibas gali užkirsti kelią tokių vėžinių ląstelių augimui.

Lytgobi vartojamas atskirai (monoterapija), gydant suaugusius žmones, sergančius tulžies latako vėžiu (dar vadinamu cholangiokarcinoma), kuris išplito arba negali būti pašalintas chirurginiu būdu pacientams, kurie jau buvo gydyti ir kurių navikas turi tam tikrą nenormalų FGFR tipą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lytgobi

Lytgobi vartoti draudžiama, jeigu yra alergija futibatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Lytgobi, jeigu:

- Jums buvo pasakyta, kad, remiantis kraujo tyrimo rezultatais, kraujyje yra didelis fosfatų kiekis (būklė, vadinama hiperfosfatemija)
- regėjimo arba akių, pvz., tinklainės (šviesai jautrūs nervų audinio sluoksniai akies gale), sutrikimai;

Akių ištyrimai rekomenduojami:

- prieš pradėdant gydymą Lytgobi;
- vėliau 6 savaites arba bet kuriuo metu, jeigu atsiranda kokių nors regėjimo arba akių sutrikimų.

Lytgobi gali sukelti tinklainės serozinę atšoką (tinklainė pasislenka iš savo įprastos padėties). Simptomai yra neryškus matymas, šviesos blyksniai regėjimo lauke (fotopsija) ir maži tamsūs pavidalai, judantys regėjimo lauke (plūduriuojančios dalelės). Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu atsiranda bet kokių regėjimo sutrikimų.

Lytgobi gali lemti aukštą fosfato lygį Jūsų kraujyje ir dėl to įvairiuose organizmo audiniuose gali kauptis mineralai, tokie kaip kalcis. Prireikus, gydytojas gali nurodyti pakeisti mitybą, skirti fosfatą mažinantį terapiją arba pakeisti ar nutraukti gydymą Lytgobi. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu atsiranda skausmingų odos pakitimų, raumenų spazmų, aptirpimas arba dilgčiojimas aplink burną arba nenormalus širdies plakimas.

Lytgobi gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Jeigu esate pastoti galinti moteris arba Jūsų partneris yra vaisingas, gydymo metu ir 1 savaitę po paskutinės Lytgobi dozės turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Kadangi nėra žinoma, ar Lytgobi mažina kontraceptinių vaistų veiksmingumą, kartu su tokiais vaistais turėtų būti taikomi barjeriniai metodai, kad būtų išvengta nėštumo.

Vaikams ir paaugliams

Lytgobi negalima vartoti vaikams ar paaugliams iki 18 metų. Nežinoma, ar jis saugus ir veiksmingas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Lytgobi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Būtinai pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, kad gydytojas galėtų nuspręsti, ar reikia keisti gydymą:

- **itrakonazolu** – vaistu grybelinėms infekcijoms gydyti;
- **klaritromicinu** – vaistais tam tikroms infekcijoms gydyti;
- **rifampicinu** – vaistu tuberkuliozei arba tam tikroms kitoms infekcijoms gydyti;
- **karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu** – vaistais epilepsijai gydyti;
- **efavirenu** – vaistu ŽIV infekcijai gydyti;
- **digoksinu** – vaistu širdies ligai gydyti;
- **dabigatranu** – vaistu kraujo krešulių profilaktikai;
- **kolchicinu** – vaistu podagros priepuoliams gydyti.
- **rozuvastatinu** – vaistu nuo didelio cholesterolio kiekio;
- **teofilinu** – vaistu kvėpavimo sutrikimams gydyti;
- **olanzapinu** – vaistu psichinės sveikatos būklės simptomams valdyti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

• Nėštumas / kontracepcija. Informacija moterims

Gydymo Lytgobi metu neturėtumėte pastoti, nes šis vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Nėštumo testas turi būti atliekamas prieš pradedant gydymą, o moterys, kurios gali pastoti, gydymo metu ir 1 savaitę po paskutinės Lytgobi dozės turi naudoti veiksmingą kontracepciją. Kaip antroji kontracepcijos forma turi būti taikomi barjeriniai metodai, kad būtų išvengta nėštumo. Pasitarkite su gydytoju apie Jums tinkamiausias kontracepcijos priemones.

• Kontracepcija. Informacija vyrams

Gydymo Lytgobi preparatu metu neturėtumėte pradėti kūdikio, nes šis vaistas gali pakenkti kūdikiui. Gydymo metu ir 1 savaitę po paskutinės Lytgobi dozės turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

• Žindymas

Gydymo Lytgobi metu ir 1 savaitę po paskutinės dozės žindyti negalima. Taip yra todėl, kad nėra žinoma, ar Lytgobi gali patekti į motinos pieną, ir todėl jis gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Lytgobi gali sukelti tokį nepageidaujamą poveikį kaip nuovargis ir regėjimo sutrikimai. Jeigu taip atsitiko, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Lytgobi sudėtyje yra laktozės ir natrio

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (kuri randama piene arba pieno produktuose). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Lytgobi

Gydymą Lytgobi turi pradėti gydytojas, turintis tulžies latakų vėžio diagnostikos ir gydymo patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra

5 tabletės Lytgobi 4 mg (iš viso 20 mg futibatnibo), vartojamos vieną kartą per parą. Prireikus gydytojas pakeis dozę arba nutrauks gydymą.

Vartojimo metodas

Nurykite visą tabletę su viena stikline vandens kiekvieną dieną tuo pačiu metu. Lytgobi galima vartoti valgant arba tarp valgių. Tabletes reikia nuryti visas, kad tikrai būtų suvartota visa dozė.

Vartojimo trukmė

Lytgobi vartokite tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Lytgobi dozę

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu išgėrėte daugiau Lytgobi nei reikėjo.

Pamiršus pavartoti Lytgobi

- Jeigu po Lytgobi dozės laiko praėjo iki 12 valandų, išgerkite pamirštą dozę, kai tik prisiminsite.
- Jeigu po Lytgobi dozės laiko praėjo daugiau nei 12 valandų, pamirštą dozę praleiskite. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.
- Jeigu vemiate, nevartokite dvigubos Lytgobi dozės. Kitą dozę suvartokite numatytu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Lytgobi

Nenutraukite Lytgobi dozę vartojimo nepasitarę su gydytoju, nes gydymo nutraukimas gali sumažinti gydymo sėkmę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toliau nurodyti šalutiniai poveikiai yra dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

- Migrena
- Žarnų obstrukcija

Kitas šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė bet koks kitas šalutinis poveikis, pasakykite apie tai savo gydytojui. Jis gali pasireikšti tokiu dažniu:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- didelis ar mažas fosfatų kiekis, nustatytas atliekant kraujo tyrimus;
- mažas natrio lygis, nustatytas atliekant kraujo tyrimus;
- nagų atsiskyrimas nuo nagų pagrindo, prastas nago formavimasis, nagų spalvos pasikeitimas;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- burnos sausmė;
- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- plaukų slinkimas (alopecija);
- nuovargio arba silpnumo jausmas;
- odos sausmė;
- aukštas kepenų fermentų lygis, nustatytas atliekant kraujo tyrimus;
- pykinimas;
- burnos gleivinės uždegimas (stomatitas);
- sumažėjęs apetitas;
- akių sausmė;
- paraudimas, patinimas, lupimasis arba jautrumas, daugiausia ant plaštakų arba pėdų („plaštakų ir pėdų“ sindromas);
- pakitęs skonio pojūtis,
- raumenų skausmas;
- sąnarių skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Akių sutrikimai, įskaitant akių arba ragenos (priekinės akies dalies) uždegimą, neryškų matymą, staigų mažų tamsių pavidalų, judančių regėjimo lauke (plūduriuojančių dalelių) ir šviesos blyksnių regėjimo lauke (fotopsija), atsiradimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lytgobi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lytgobi sudėtyje yra

- Veiklioji medžiaga yra futibatinibas.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 4 mg futibatinibo.
- Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os) yra:
Tabletės branduolys: kukurūzų krakmolos, krospovidonas, hidroksipropilceliuliozė, laktozė

monohidratas, magnio stearatas, manitolis, mikrokristalinė celiuliozė ir natrio laurilsulfatas (žr. 2 skyrių „Lytgobi sudėtyje yra laktozės ir natrio“)
Plėvelės danga: hipromeliozė, makrogoliai ir titano dioksidas
Blizgioji medžiaga: magnio stearatas

Lytgobi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lytgobi 4 mg tiekiamas kaip apskritos, baltos, plėvelė dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje išpausta „4MG“, o kitoje – „FBN“.

„Lytgobi“ tabletės yra supakuotos lizdinėje plokštelėje, sandariai sudėtoje sulankstomame įdėkle, kuriame yra 7 dienoms skirtas jų skaičius:

- 20 mg paros dozė: Kiekviename įdėkle yra 35 tabletės (5 tabletės vieną kartą per parą).
- 16 mg paros dozė: Kiekviename įdėkle yra 28 tabletės (4 tabletės vieną kartą per parą).
- 12 mg paros dozė: Kiekviename įdėkle yra 21 tabletė (3 tabletės vieną kartą per parą).

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.