

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lytgobi 4 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 4 mg futibatiniba (futibatinib).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 5,4 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Apaļa (6 mm), balta apvalkotā tablete, kuras vienā pusē iespiests “4MG” un “FBN” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lytgobi monoterapija ir indicēta lokāli progresējošas vai metastātiskas holangiokarcinomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar fibroblastu augšanas faktora 2. receptora (FGFR2) saplūšanu vai pārkārtošanos, kuriem slimība progresējusi pēc vismaz vienas sistēmiskas terapijas līnijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Lytgobi terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar žultsceļu vēzi diagnostikā un ārstēšanā.

FGFR2 gēnu saplūšanas vai pārkārtošanās klātbūtne jāapstiprina ar atbilstošu diagnostikas testu pirms Lytgobi terapijas uzsākšanas.

Devas

Ieteicamā sākumdeva ir 20 mg futibatiniba, ko lieto iekšķīgi vienu reizi dienā.

Ja futibatiniba deva tiek izlaista vairāk nekā 12 stundas vai pēc devas lietošanas rodas vemšana, papildu devu nedrīkst lietot, un ārstēšana jāatsāk ar nākamo plānoto devu.

Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Ārstējot hiperfosfatēmiju, visiem pacientiem ieteicami uztura ierobežojumi, kas ierobežo fosfātu uzņemšanu. Ja fosfātu līmenis serumā ir $\geq 5,5$ mg/dl, jāuzsāk fosfātu līmeni pazeminoša terapija. Ja fosfātu līmenis serumā ir > 7 mg/dl, ir jāmaina futibatiniba deva, ņemot vērā hiperfosfatēmijas ilgumu un smagumu (skatīt 2. tabulu). Ilgstoša hiperfosfatēmija var izraisīt mīksto audu mineralizāciju, tostarp ādas, asinsvadu un miokarda kalcifikāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ārstēšana ar Lytgobi tiek pārtraukta vai fosfātu līmenis serumā pazeminās zem normas robežas, jāpārtrauc fosfātu līmeni pazeminošā terapija un diēta. Smaga hipofosfatēmija var izpausties ar apjukumu, krampjiem, fokālām neiroloģiskām atradēm, sirds mazspēju, elpošanas mazspēju, muskuļu vājumu, rabdomiolīzi un hemolītisko anēmiju.

Devas pielāgošana zāļu mijiedarbības dēļ

Lietojot futibatinibu vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem

Jāizvairās no futibatiniba lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, itrakonazolu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja tas nav iespējams, tad, ņemot vērā rūpīgu panesamības uzraudzību, jāapsver futibatiniba devas samazināšana līdz nākamajam zemākajam līmenim.

Vienlaicīga futibatiniba lietošana ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem

Jāizvairās no futibatiniba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, piemēram, rifampicīnu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja tas nav iespējams, jāapsver iespēja pakāpeniski palielināt futibatiniba devu, pamatojoties uz rūpīgu panesamības uzraudzību.

Toksicitātes ārstēšana

Jāapsver devas pielāgošana vai dozēšanas pārtraukšana toksicitātes novēršanai. Ieteicamie devu samazināšanas līmeņi ir norādīti 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamie futibatiniba devas samazināšanas līmeņi

Deva	Devas samazināšanas līmeņi	
20 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	Pirmo reizi	Otro reizi
	16 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	12 mg iekšķīgi vienu reizi dienā

Ārstēšana pilnībā jāpārtrauc, ja pacients nepanes 12 mg futibatiniba vienu reizi dienā.

2. tabulā ir norādītas devas izmaiņas hiperfosfatēmijas gadījumā.

2. tabula. Devas izmaiņas hiperfosfatēmijas gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Futibatiniba devas pielāgošana
Fosfātu līmenis serumā $\geq 5,5$ mg/dl – ≤ 7 mg/dl	- Uzsākt fosfātu līmeni pazeminošu terapiju un uzraudzīt fosfātu līmeni serumā katru nedēļu; - futibatiniba lietošana jāturpina, lietojot pašreizējo devu.
Fosfātu līmenis serumā > 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	- Uzsākt/pastiprināt fosfātu līmeni pazeminošu terapiju un uzraudzīt fosfātu līmeni serumā katru nedēļu UN; - Samazināt futibatiniba devu līdz nākamajai mazākajai devai - Ja fosfātu līmenis serumā pazeminās līdz $\leq 7,0$ mg/dl 2 nedēļu laikā pēc devas samazināšanas, jāturpina ar šādas samazinātas devas lietošanu - Ja fosfātu līmenis serumā 2 nedēļu laikā nav $\leq 7,0$ mg/dl, futibatiniba deva jāsamazina līdz nākamajai mazākajai devai. - Ja fosfātu līmenis serumā nav $\leq 7,0$ mg/dl 2 nedēļu laikā pēc otrās devas samazināšanas, futibatiniba lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad fosfātu līmenis serumā ir $\leq 7,0$ mg/dl, un tad tā lietošana jāatsāk ar devu, kas lietota pirms pārtraukšanas.
Seruma fosfāts > 10 mg/dl	- Uzsākt/pastiprināt fosfāta pazemināšanas terapiju un reizi nedēļā uzraudzīt fosfātu līmeni serumā UN - Pārtraukt futibatiniba lietošanu līdz brīdim, kad fosfātu līmenis ir $\leq 7,0$ mg/dL, un tad atsākt futibatiniba lietošanu nākamajā mazākajā devā

	Ja fosfātu līmenis serumā nav $\leq 7,0$ mg/dl 2 nedēļu laikā pēc 2 devas samazināšanas reizēm, pilnībā pārtraukt futibatiniba lietošanu.
--	--

3. tabulā ir norādītas devas izmaiņas serozas tīklenes atslāņošanās gadījumā.

3. tabula. Devas izmaiņas serozas tīklenes atslāņošanās gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Futibatiniba devas pielāgošana
Asimptomātiska	Jāturpina lietot pašreizējo futibatiniba devu. Jāveic uzraudzība atbilstoši 4.4. apakšpunktā aprakstītajai.
Vidēji smaga redzes asuma samazināšanās (labākais koriģētais redzes asums 20/40 vai labāks vai redzes pasliktināšanās par ≤ 3 rindām salīdzinājumā ar sākumstāvokli); ierobežotas ikdienas būtiskās aktivitātes	- Futibatiniba lietošana jāpārtrauc. Ja nākamajā izmeklējumā konstatē uzlabojumu, futibatiniba lietošana ir jāatsāk ar nākamo mazāko devas līmeni. - Ja simptomi atkārtojas, saglabājas vai izmeklējumos nekonstatē uzlabošanās, jāapsver pilnīga futibatiniba lietošanas pārtraukšana, ņemot vērā klīnisko stāvokli.
Ievērojama redzes asuma samazināšanās (labākais koriģētais redzes asums, kas sliktāks par 20/40 vai vairāk nekā par 3 rindām, redzes asuma samazināšanās no sākumstāvokļa līdz 20/200); ierobežotas ikdienas būtiskās aktivitātes.	- Futibatiniba lietošana jāpārtrauc, līdz simptomu izzūd. Ja nākamajā izmeklējumā konstatē uzlabošanās, var atsākt futibatiniba lietošanu ar 2 līmeņus mazāku devu. - Ja simptomi atkārtojas, saglabājas vai izmeklējumos nekonstatē uzlabošanās, jāapsver pilnīga futibatiniba lietošanas pārtraukšana, ņemot vērā klīnisko stāvokli.
Redzes asums sliktāks par 20/200 skartajā acī; ierobežotas ikdienas būtiskās aktivitātes.	Jāapsver pilnīga futibatiniba lietošanas pārtraukšana, ņemot vērā klīnisko stāvokli.

Devas izmaiņas citu nevēlamu blakusparādību gadījumā ir norādītas 4. tabulā.

4. tabula. Devas izmaiņas citu nevēlamu blakusparādību gadījumā

Citas nevēlamas blakusparādības	3 ^a pakāpe	- Futibatiniba lietošana jāpārtrauc, līdz toksicitāte samazinās līdz 1. pakāpei vai sākumstāvoklim, pēc tam jāatsāk futibatiniba lietošana. - hematoloģiskas toksicitātes gadījumā, kas izzūd 1 nedēļas laikā, jālieto pirms pārtraukšanas lietotā deva; - citu nevēlamu blakusparādību gadījumā jālieto nākamā mazākā deva.
	4 ^a pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc futibatiniba lietošana

^a Smaguma pakāpe, kā to nosaka Nacionālā Vēža institūta vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (NCI CTCAE versija 4.03).

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g. v.) deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (kreatinīna klīrenss [CLcr] 30-89 ml/min, aprēķināts saskaņā ar Cockcroft-Gault). Nav datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr < 30 ml/min) vai pacientiem ar beigu stadijas nieru slimību, kas saņem intermitējošu hemodialīzi un tādēļ nav iespējams sniegt dozēšanas ieteikumus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Lietojot futibatinibu pacientiem ar viegliem (A klase pēc Child-Pugh), vidēji smagiem (B klase pēc Child-Pugh) vai smagiem (C klase pēc Child-Pugh) aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav vajadzīga. Tomēr nav datu par drošumu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Futibatiniba drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Lytgobi ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto kopā ar ēdienu vai bez tā katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā. Tabletes jānorij veselas, lai nodrošinātu, ka tiek saņemta visa deva.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hiperfosfatēmija

Hiperfosfatēmija ir farmakodinamisks efekts, kas sagaidāms, lietojot futibatinibu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ilgstoša hiperfosfatēmija var izraisīt mīksto audu mineralizāciju, tostarp ādas, asinsvadu un miokarda kalcifikāciju, anēmiju, hiperparatireozi un hipokalcēmiju, kas var izraisīt muskuļu krampjus, QT intervāla pagarināšanos un aritmiju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumi hiperfosfatēmijas ārstēšanai ietver fosfātu ierobežošanu uzturā, fosfātu līmeni pazeminošu zāļu lietošanu un devas izmaiņas, ja nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanas ar futibatinibu laikā 83,4 % pacientu lietoja fosfātu līmeni pazeminošas zāles (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Seroza tīkles atslāņošanās

Futibatinibs var izraisīt serozu tīkles atslāņošanos, kas var izpausties ar tādiem simptomiem kā neskaidra redze, vizuāli peldošie plankumi vai fotopsija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Pirms terapijas uzsākšanas, 6 nedēļas pēc tam un steidzami jebkurā laikā jāveic oftalmoloģiskā izmeklēšana, lai atklātu redzes simptomus. Serozas tīkles atslāņošanās reakciju gadījumā jāievēro devas izmaiņu vadlīnijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskā pētījuma veikšanas laikā netika veikta regulāra novērošana, ieskaitot optiskās koherences tomogrāfiju (OCT), lai atklātu asimptomātisku serozu tīkles atslāņošanos; tādēļ nav zināms asimptomātiskas serozas tīkles atslāņošanās biežums, lietojot futibatinibu.

Rūpīgi jāuzmana visi pacienti, kuriem ir klīniski nozīmīgi acu bojājumi, piemēram, tīkles darbības traucējumi, tostarp, bet ne tikai, centrāla serozā retinopātija, makulas/tīkles degenerācija, diabētiskā retinopātija un iepriekšēja tīkles atslāņošanās.

Sausās acs sindroms

Futibatinibs var izraisīt sausās acs sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jālieto acu nomierinošie līdzekļi, lai pēc nepieciešamības novērstu vai ārstētu sausās acs sindromu.

Embrija-augļa toksicitāte

Pamatojoties uz darbības mehānismu un atradēm dzīvnieku pētījumā (skatīt 5.3. apakšpunktu), futibatinibs, ievadot grūtniecēm, var izraisīt kaitējumu auglim. Grūtnieces jāinformē par iespējamo risku auglim. Sievietēm un vīriešu partnerēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Lytgobi un 1 nedēļu pēc terapijas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode, barjermetodes jāizmanto kā

otrs kontracepcijas veids, lai izvairītos no grūtniecības (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāveic grūtniecības tests, lai izslēgtu grūtniecību.

Kombinācija ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem

Jāizvairās no spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīgas lietošanas, jo tie var paaugstināt futibatiniba koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Kombinācija ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem

Jāizvairās no spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A induktoru vienlaicīgas lietošanas, jo tie var samazināt futibatiniba koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Laktoze

Lytgobi satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Lytgobi satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz futibatinību

CYP3A inhibitori

Lietojot vienlaicīgi vairākas 200 mg itrakonazola, spēcīga CYP3A inhibitora, devas, pēc vienreizējas perorālas 20 mg futibatiniba devas futibatiniba C_{max} palielinājās par 51 % un AUC par 41 %. Tādēļ vienlaicīga spēcīgu CYP3A inhibitoru (piemēram, klaritromicīna, itrakonazola) lietošana var paaugstināt futibatiniba koncentrāciju plazmā, un no to lietošanas ir jāizvairās. Ja tas nav iespējams, jāapsver iespēja samazināt futibatiniba devu līdz nākamajam mazākajam devas līmenim, ņemot vērā novēroto panesamību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

CYP3A induktori

Lietojot vienlaicīgi vairākas 600 mg rifampīna devas, kas ir spēcīgs CYP3A induktors, pēc vienreizējas perorālas 20 mg futibatiniba devas futibatiniba C_{max} samazinājās par 53 % un AUC par 64 %. Tādēļ vienlaicīga spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A induktoru (piemēram, karbamazepīna, fenitoīna, fenobarbitāla, efavirenza, rifampīna) lietošana var samazināt futibatiniba koncentrāciju plazmā, un no tās jāizvairās. Ja tas nav iespējams, jāapsver iespēja pakāpeniski palielināt futibatiniba devu, pamatojoties uz rūpīgu panesamības uzraudzību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

P-gp inhibitori

Lietojot vienlaicīgi vairākas 200 mg hinidīna devas, kas ir P-gp inhibitors, pēc vienreizējas perorālas 20 mg futibatiniba devas futibatiniba C_{max} samazinājās par 8 % un AUC_{inf} par 17 %. Tādēļ vienlaicīgai P-gp inhibitoru lietošana, visticamāk, klīniski nozīmīgi neietekmēs futibatiniba iedarbību.

Protonu sūkņa inhibitori

Futibatiniba ģeometriskā vidējā attiecība C_{max} un AUC bija attiecīgi 108 % un 105 %, ja to lietoja veseliem indivīdiem ar lansoprazolu (protonu sūkņa inhibitoru), salīdzinot ar tikai futibatiniba lietošanu. Tādēļ vienlaicīga protonu sūkņa inhibitoru lietošana, visticamāk, klīniski nozīmīgi neietekmēs futibatiniba iedarbību.

Futibatiniba ietekme uz citām zālēm

Futibatiniba ietekme uz CYP3A substrātu

Midazolāma (CYP3A jutīgs substrāts) ģeometriskā vidējā attiecība C_{max} un AUC bija attiecīgi 95 % un 91 %, ja to veseliem cilvēkiem lietoja vienlaicīgi ar futibatinību, salīdzinot ar midazolāmu vienu pašu. Tādēļ vienlaicīga futibatiniba lietošana, visticamāk, klīniski nozīmīgi neietekmēs CYP3A substrātu iedarbību.

Futibatiniba ietekme uz P-gp substrātiem

Digoksīna (jutīgs P-gp substrāts) ģeometriskā vidējā attiecība $C_{\max}$ un $AUC_{\inf}$ bija attiecīgi 95 % un 100 %, ja to veselīgiem cilvēkiem lietoja vienlaicīgi ar futibatinibu, salīdzinot ar digoksīnu vienu pašu. Tādēļ vienlaicīga futibatiniba lietošana, visticamāk, klīniski nozīmīgi neietekmēs P-gp substrātu iedarbību.

Futibatiniba ietekme uz BCRP substrātiem

Rosuvastatīna (jutīgs BCRP substrāts) ģeometriskā vidējā attiecība $C_{\max}$ un $AUC_{\inf}$ bija attiecīgi 110 % un 113 %, ja to veselīgiem cilvēkiem lietoja vienlaicīgi ar futibatinibu, salīdzinot ar rosuvastatīnu vienu pašu. Tādēļ vienlaicīga futibatiniba lietošana, visticamāk, klīniski nozīmīgi neietekmēs BCRP substrātu iedarbību.

Futibatiniba ietekme uz CYP1A2 substrātiem

In vitro pētījumi liecina, ka futibatinibs spēj inducēt CYP1A2. Lietojot futibatinibu vienlaicīgi ar CYP1A2 jutīgiem substrātiem (piemēram, olanzapīnu, teofilīnu), var samazināties to iedarbība un tādējādi tikt ietekmēta to aktivitāte.

Hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi

Šobrīd nav zināms, vai futibatinibs var samazināt sistēmiskas darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Tādēļ sievietēm, kuras lieto sistēmiskas darbības hormonālos kontracepcijas līdzekļus, Lytgobi lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas (skatīt 4.6. apakšpunktu) ir jāpievieno barjeras metode.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm un vīriešu partnerēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Lytgobi un 1 nedēļu pēc terapijas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Tā kā futibatiniba ietekme uz kontracepcijas līdzekļu metabolismu un efektivitāti nav pētīta, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās, kā otra kontracepcijas forma jāpiemēro barjeras metodes.

Grūtniecība

Dati par futibatiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda par toksisku ietekmi uz embriju un augli (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lytgobi nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējamais ieguvums sievietēm attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai futibatinibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Barošana ar krūti jāpārtrauc ārstēšanas laikā ar Lytgobi un 1 nedēļu pēc pēdējās devas.

Fertilitāte

Nav datu par futibatiniba ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Dzīvnieku auglības pētījumi ar futibatinibu nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz futibatiniba farmakoloģiju, nevar izslēgt vīriešu un sieviešu auglības traucējumus.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Futibatinibs mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka būt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ja Lytgobi terapijas laikā viņiem rodas nogurums vai redzes traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās (≥ 20 %) nevēlamās reakcijas bija hiperfosfatēmija (89,7 %), nagu bojājumi (44,1 %), aizcietējumi (37,2 %), alopēcija (35,2 %), caureja (33,8 %), sausa mute (31,0 %), nogurums (31,0 %),

slikta dūša (28,3 %), sausa āda (27,6 %), ASAT palielināšanās (26,9 %), sāpes vēderā (24,8 %), stomatīts (24,8 %), vemšana (23,4 %), palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms (22,8 %), artralģija (21,4 %) un samazināta ēstgriba (20,0 %).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās reakcijas bija zarnu nosprostošanās (1,4 %) un migrēna (1,4 %).

Par pastāvīgu zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamu blakusparādību dēļ ziņoja 7,6 % pacientu; visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc deva, bija stomatīts (1,4 %), visas citas nevēlamās blakusparādības bija vienreizējas.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

5. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas radās 145 pacientiem, kuri tika ārstēti pētījumā TAS-120-101 norādītajā populācijā. Futibatiniba iedarbības ilguma mediāna bija 8,87 mēneši (min: 0,5, maks.: 31,7). Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Noteiktas šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. TAS-120-101 pētījumā (N=145) norādītā populācijā novērotās nevēlamās blakusparādības – biežums, par ko ziņots pēc ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežuma

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hiperfosfatēmija Samazināta ēstgriba Hiponatriēmija Hipofosfatēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Disgeizija
	Bieži	Migrēna
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Sausās acs sindroms
	Bieži	Seroza tīklenes atslāņošanās ^a
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Stomatīts Caureja Slikta dūša Aizcietējums Sausa mute Vemšana Sāpes vēderā
	Bieži	Zarnu nosprostošanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms Nagu bojājumi ^b Sausa āda Alopēcija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Mialģija Artralģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

^a Tostarp seroza tīklenes atslāņošanās, tīklenes pigmentētā epitēlija atslāņošanās, subretināls šķidrums, horioretinopātija, makulas tūska un makulopātija. Skatīt tālāk "Seroza tīklenes atslāņošanās".

^b Tostarp nagu toksicitāte, nagu pamatnes jutīgums, nagu bojājumi, nagu krāsas izmaiņas, nagu distrofija, nagu hipertrofija, nagu infekcija, onihalģija, onihoklāze, oniholīze, onihomadēze, onihomikoze un paronīhijs

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hiperfosfatēmija

Par hiperfosfatēmiju ziņoja 89,7 % ar futibatinibu ārstēto pacientu un 27,6 % pacientu neatkarīgi no klīniskajiem simptomiem bija 3. pakāpes notikumi, kas definēti kā seruma fosfāts > 7 mg/dl un

≤ 10 mg/dl. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes hiperfosfatēmijas sākumam bija 6,0 dienas (diapazons: 3,0–117,0 dienas).

Neviena no reakcijām nebija 4. vai 5. smaguma pakāpes, nopietna, vai izraisīja futibatiniba lietošanas pārtraukšanu. Devas lietošanas pārtraukšana notika 18,6 % pacientu un samazināšana 17,9 % pacientu. Hiperfosfatēmija tika kontrolēta ar fosfātu ierobežojumiem uzturā un/vai fosfātu pazeminošas terapijas lietošanu un/vai devas pielāgošanu.

Ieteikumi hiperfosfatēmijas ārstēšanai ir sniegti 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Seroza tīkles atslāņošanās

Seroza tīkles atslāņošanās tika novērota 6,2 % no visiem pacientiem, kas tika ārstēti ar futibatinibu. Visas reakcijas bija 1. vai 2. smaguma pakāpes. Devas lietošanas pārtraukšana notika 2,1 % pacientu un samazināšana 2,1 % pacientu. Neviena no reakcijām neradīja futibatiniba lietošanas pārtraukšanu. Seroza tīkles atslāņošanās parasti bija pārvaldāma.

Ieteikumi par serozas tīkles atslāņošanās ārstēšanu ir sniegti 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav informācijas par futibatiniba pārdozēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01 EN04

Darbības mehānisms

Konstitutīvi fibroblastu augšanas faktora receptoru (*fibroblast growth factor receptor*, FGFR) signāli var veicināt ļaundabīgo šūnu proliferāciju un izdzīvošanu. Futibatinibs ir tirozīna kināzes inhibitors, kas neatgriezeniski inhibē FGFR 1, 2, 3 un 4, kovalenti piesaistoties. Futibatinibs *in vitro* uzrādīja inhibējošu iedarbību pret FGFR2 rezistences mutācijām (*N550H*, *V565I*, *E566G*, *K660M*).

Farmakodinamiskā iedarbība

Fosfātu līmenis serumā

Futibatinibs FGFR inhibīcijas rezultātā palielināja fosfātu līmeni serumā. Lai kontrolētu hiperfosfatēmiju, ieteicams lietot fosfātu līmeni pazeminošu terapiju un veikt devas izmaiņas: skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

TAS-120-101 bija daudzcentru, atklāts, vienas grupas pētījums, lai novērtētu futibatiniba efektivitāti un drošumu iepriekš ārstētiem pacientiem ar neoperējamu lokāli progresējošu vai metastātisku intrahepatisku holangiokarcinomu. Pacienti ar iepriekšēju uz FGFR vērstu terapiju tika izslēgti. Efektivitātes populācija sastāv no 103 pacientiem, kuriem slimība bija progresējusi vismaz vienas iepriekšējās gemcitabīna un platīna ķīmijterapijas shēmas laikā vai pēc tās un kuriem bija FGFR2 saplūšana (77,7 %) vai pārkārtošanās (22,3 %), kā noteikts centrālajā vai vietējā laboratorijā veiktos testos.

Pacienti saņēma futibatinibu iekšķīgi vienreiz dienā 20 mg devā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR), kā to noteikusi neatkarīga pārskatīšanas komiteja (IRC), saskaņā ar RECIST v1.1, ar atbildes reakcijas ilgumu (DoR) kā galveno sekundāro mērķa kritēriju.

Vecuma mediāna bija 58 gadi (diapazons: no 22 līdz 79 gadiem), 22,3 % bija ≥ 65 gadi, 56,3 % bija sievietes, un 49,5 % bija baltās rases pārstāvji. Visiem (100 %) pacientiem terapijas sākumā Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) veikspējas statuss bija 0 (46,6 %) vai 1 (53,4 %). Visiem pacientiem bija bijusi vismaz viena iepriekšēja sistēmiskās terapijas līnija, 30,1 % bija 2 iepriekšējas terapijas līnijas un 23,3 % bija 3 vai vairāk iepriekšējas terapijas līnijas. Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši platīnu saturošu terapiju, tostarp 91 % bija iepriekš saņēmuši gemcitabīnu/ cisplatīnu.

Efektivitātes rezultāti apkopoti 6. tabulā. Laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 2,5 mēneši (diapazons 0,7–7,4 mēneši).

6. tabula. Efektivitātes rezultāti

	Efektivitātes novērtējamā populācija (N = 103)
ORR (95 % TI) ^a	42 % (32, 52)
Daļēja atbildes reakcija (N)	42 % (43)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95 % TI) ^b	9,7 (7,6, 17,1)
Kaplāna-Meijera aprēķinātais atbildes reakcijas ilgums (95 % TI)	
3 mēneši	100 (100, 100)
6 mēneši	85,1 (69,8, 93,1)
9 mēneši	52,8 (34,2, 68,3)
12 mēneši	37,0 (18,4, 55,7)

ORR=pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija

TI = ticamības intervāls

Piezīme: dati ir no IRC saskaņā ar RECIST v1.1, un ir apstiprināta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

^aTI 95 % vērtība tika aprēķināta, izmantojot Kļopera un Pīrsona (Clopper-Pearson) metodi.

^bTI 95 % vērtība tika izveidota, pamatojoties uz log-log transformēto TI dzīvildzes funkcijai.

Papildus šeit minētajai primārajai analīzei tika veikta starpposma analīze bez nolūka pārtraukt pētījumu. Abu analīžu rezultāti bija saskanīgi. Primārā DoR analīze ietvēra cenzēšanu pēc jaunas pretvēža terapijas, progresējošas slimības vai nāves pēc diviem vai vairākiem trūkstošiem audzēja novērtējumiem, vai vismaz 21 dienu pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Gados vecāki pacienti

Futibatiniba klīniskajā pētījumā 22,3 % pacientu bija 65 gadus veci un vecāki. Šiem pacientiem un pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem, netika konstatēta efektivitātes atšķirība.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Lytgobi visās pediātriskās populācijas apakšgrupās holangiokarcinomas ārstēšanā. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Futibatiniba farmakokinētika tika novērtēta pacientiem ar progresējošu vēzi, ievadot 20 mg vienu reizi

dienā, ja vien nav norādīts citādi.

Futibatinibam piemīt lineāra farmakokinētika 4–24 mg devas diapazonā. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts pēc pirmās devas ar vidējo ģeometrisku uzkrāšanās attiecību 1,03. Ģeometriskais vidējais līdzsvara stāvokļa AUC_{ss} bija 790 ng·h/ml (44,7 % gCV) un $C_{max,ss}$ bija 144 ng/ml (50,3 % gCV) ieteiktajā 20 mg devā vienu reizi dienā.

Uzsūkšanās

Laika mediāna, lai sasniegtu maksimālo koncentrāciju plazmā (t_{max}), bija 2 stundas (diapazons: no 1,2 līdz 22,8).

Veseliem cilvēkiem netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības futibatiniba farmakokinētikā pēc tam, kad zāles tika lietotas kopā ar augsta tauku satura un kalorijām bagātu maltīti (no 900 līdz 1000 kalorijām, aptuveni 50 % no kopējā kaloriju daudzuma veidojot taukiem).

Izkliede

Futibatinibs apmēram 95 % saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, galvenokārt albumīnu un α 1-skābo glikoproteīnu. Paredzētais šķietamais izklijes tilpums bija 66,1 l (17,5 %).

Biotransformācija

In vitro futibatinibu galvenokārt metabolizē CYP3A (40–50 %), kā arī glutatona konjugācija (50–60 %). Pēc vienas 20 mg radioaktīvi iezīmēta futibatiniba devas perorālas lietošanas veseliem pieaugušiem vīriešiem galvenā ar zālēm saistītā daļa plazmā bija nemainīts futibatinibs (59,19 % no kopējās parauga radioaktivitātes) cilvēka [^{14}C] masas līdzsvara pētījumā ar veseliem pieaugušiem vīriešiem, kam seko viens neaktīvs metabolīts, cisteinilglicīna konjugāts TAS-06-22952 (>10 % no devas).

Eliminācija

Futibatiniba vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 2,94 (26,5 % CV) stundas, un ģeometriskais vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) bija 19,8 l/h (23,0 %).

Izdalīšanās

Pēc vienreizējas perorālas 20 mg radioaktīvi iezīmēta futibatiniba devas lietošanas veseliem pieaugušiem vīriešiem aptuveni 64 % devas tika izdalīti izkārnījumos un 6 % urīnā. Futibatiniba izdalīšanās neizmainītā veidā urīnā vai fēcēs bija nenozīmīga.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības

Futibatiniba ietekme uz CYP enzīmiem

In vitro pētījumi liecina, ka futibatinibs neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A darbību un neinducē CYP2B6 vai CYP3A4 klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Futibatiniba ietekme uz zāļu transportētājiem

In vitro pētījumi norādīja, ka futibatinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibēja OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 vai MATE2K. Futibatinibs ir P-gp un BCRP *in vitro* substrāts. Nav sagaidāms, ka BCRP inhibīcija izraisīs klīniski nozīmīgas izmaiņas futibatiniba iedarbībā. P-gp inhibīcija neizraisīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz futibatiniba iedarbību *in vivo* (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Futibatiniba sistēmiskā iedarbība klīniski nozīmīgi neatšķiras (mazāk par 25 % no AUC), ņemot vērā vecumu (18–82 gadi), dzimumu, rasi/etnisko piederību, ķermeņa masu (36–152 kg), vieglus līdz vidēji smagus nieru vai aknu darbības traucējumus. Smagu nieru darbības traucējumu un nieru dialīzes nieru slimības beigu stadijā ietekme uz futibatiniba lietošanu nav zināma (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu funkciju, sistēmiska iedarbība pēc vienas futibatiniba devas lietošanas pētāmajām personām ar viegliem (A klase pēc Child-Pugh), vidēji smagiem (B klase pēc Child-Pugh) vai smagiem (C klase pēc Child-Pugh) aknu darbības traucējumiem bija līdzīga (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Iedarbības-atbildes reakcijas attiecība

Tika novērota no devas atkarīga fosfātu līmeņa paaugstināšanās asinīs pēc 4 mg līdz 24 mg futibatiniba lietošanas vienu reizi dienā.

Ekspozīcijas diapazonā, ko rada futibatinibs 20 mg vienu reizi dienā, netika novērotas statistiski nozīmīgas ORR iedarbības un efektivitātes attiecības.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Galvenās toksikoloģiskās atrades pēc atkārtotas futibatiniba devas lietošanas gan žurkām, gan suņiem bija saistītas ar futibatiniba farmakoloģisko aktivitāti kā neatgriezenisku FGFR inhibitoru, tostarp palielināts neorganiskā fosfora un kalcija līmenis plazmā, ārpusdzemdes mineralizācija dažādos orgānos un audos, bojājumi kaulos/skrimšļos, ja futibatiniba iedarbība ir mazāka nekā cilvēkam, lietojot 20 mg klīnisko devu. Radzenes bojājumi tika konstatēti tikai žurkām. Šīs sekas bija atgriezeniskas, izņemot ārpusdzemdes mineralizāciju.

Genotoksicitāte

Futibatinibs nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reverso mutāciju testā (*Ames* testā). Tas bija pozitīvs *in vitro* hromosomu aberācijas testā kultivētām Ķīnas kāmjā plaušu šūnām (CHL/SV), bet negatīvs kaulu smadzeņu mikrokodolu testā žurkām un neizraisīja DNS bojājumus komētu testā žurkām. Tādējādi futibatinibs kopumā nav genotoksisks.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar futibatinibu nav veikti.

Fertilitātes traucējumi

Īpaši fertilitātes pētījumi ar futibatinibu nav veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos futibatiniba perorāla lietošana neizraisīja nekādus ar devu saistītus novērojumus, kas varētu izraisīt fertilitātes traucējumus vīriešu vai sieviešu reproduktīvajos orgānos.

Attīstības toksicitāte

Futibatiniba perorāla ievadīšana grūsnām žurkām organoģenēzes periodā izraisīja 100 % pēcimplantācijas zudumu, lietojot 10 mg/kg dienā (apmēram 3,15 reizes pārsniedzot iedarbību cilvēkam pēc AUC, lietojot ieteicamo klīnisko devu). Lietojot 0,5 mg/kg dienā (apmēram 0,15 reizes pārsniedzot iedarbību cilvēkam pēc AUC, lietojot ieteicamo klīnisko devu), tika novērota samazināta vidējā augļa ķermeņa masa, novērots augļa skeleta un iekšējo orgānu anomāliju pieaugums, tostarp būtiskas asinsvadu variācijas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Kukurūzas ciete

Laktozes monohidrāts

Nātrija laurilsulfāts

Mikrokristaliskā celuloze

Krospovidons

Hidroksipropilceluloze (E463)
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze (E464)
Makrogols
Titāna dioksīds (E171)

Spīduma līdzeklis

Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE laminētie blisteri ar alumīnija folijas pamatni ar vienu tableti katrā dobumā. Katrs blisteris satur 7 dienām paredzētu iepakojumu ar apvalkotajām tabletēm, kas iepakotas salokāmā kartona maciņā, šādos trīs devu iepakojumos:

- 20 mg dienas deva: katrs maciņš satur 35 tabletes (5 tabletes vienreiz dienā).
- 16 mg dienas deva: katrs maciņš satur 28 tabletes (4 tabletes vienreiz dienā).
- 12 mg dienas deva: katrs maciņš satur 21 tableti (3 tabletes vienreiz dienā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Lytgobi 4 mg tabletes

EU/1/23/1741/001

EU/1/23/1741/002

EU/1/23/1741/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 4. jūlijs.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 2. jūnijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu futibatiniba efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku holangiokarcinomu FGFR2 saplūšanas vai pārkārtošanās gadījumā, kuriem slimība progresējusi pēc vismaz vienas iepriekšējas sistēmiskas terapijas līnijas, RAĪ jāiesniedz FOENIX-CCA4 (TAS-120-205), 2. fāzes pētījuma, rezultāti par futibatiniba sākumdevu 20 mg QD (A	2027. gada oktobris

Apraksts	Izpildes termiņš
grupa) un 16 mg QD (B grupa) šādiem pacientiem.	

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

FUTRĀĻA KARTĪTE BLISTERAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lytgobi 4 mg apvalkotās tabletes
futibatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 4 mg futibatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 tabletes
28 tabletes
35 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

12 mg dienas deva
16 mg dienas deva
20 mg dienas deva

Lietot trīs tabletes vienreiz dienā
Lietot četras tabletes vienreiz dienā
Lietot piecas tabletes vienreiz dienā

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

Izspiediet tableti uz otru pusi.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

ES/1/23/1741/001	21 tablete
ES/1/23/1741/002	28 tabletes
ES/1/23/1741/003	35 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lytgobi 4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lytgobi 4 mg
futibatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

Lytgobi 4 mg apvalkotās tabletes futibatinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tā var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Lytgobi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lytgobi lietošanas
3. Kā lietot Lytgobi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lytgobi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lytgobi un kādam nolūkam to lieto

Lytgobi satur aktīvo vielu futibatinibu, kas pieder pie zāļu grupas vēža ārstēšanai, ko sauc par tirozīnkināzes inhibitoriem. Tas bloķē olbaltumvielu iedarbību šūnā, ko sauc par fibroblastu augšanas faktora receptoriem (fibroblast growth factor receptor, FGFR), kas palīdz regulēt šūnu augšanu. Vēža šūnām var būt patoloģiska šī proteīna forma. Bloķējot FGFR, futibatinibs var novērst šādu vēža šūnu augšanu.

Lytgobi lieto patstāvīgi (monoterapijai), lai ārstētu pieaugušos ar žultsvada vēzi (pazīstamu arī kā holangiokarcinomu), kas ir izplatījies vai ko nevar izņemt ar operāciju, pacientiem, kuri jau iepriekš saņēmuši ārstēšanu un kuru audzējam ir noteikts patoloģiskas FGFR tips.

2. Kas Jums jāzina pirms Lytgobi lietošanas

Nelietojiet Lytgobi, ja Jums ir alerģija pret futibatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lytgobi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- teikts, ka Jums asinīs ir augsts fosfātu līmenis (stāvoklis, ko sauc par hiperfosfatēmiju), pamatojoties uz asins analīžu rezultātiem;
- redzes vai acu problēmas, piemēram, tīklenes problēmas (gaismas jutīgi nervu audu slāņi acs aizmugurē).

Ieteicams veikt acu izmeklējumus:

- pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Lytgobi;
- 6 nedēļas pēc tam vai jebkurā laikā, ja parādās kādi redzes traucējumi vai acu problēmas.

Lytgobi var izraisīt serozu tīklenes atslāņošanos (tīklene atraujas no parastā stāvokļa). Simptomi

ietver neskaidru redzi, gaismas uzplaisnījumi redzes laukā (fotopsija) un mazas tumšas formas, kas kustas redzes laukā (peldošas daļiņas). Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kādas problēmas saistībā ar redzi.

Lytgobi var izraisīt augstu fosfātu līmeni asinīs un var izraisīt minerālvielu, piemēram, kalcija, uzkrāšanos dažādos ķermeņa audos. Ja nepieciešams, ārsts var nozīmēt izmaiņas diētā, fosfātu līmeni pazeminošu terapiju vai mainīt vai pārtraukt ārstēšanu ar Lytgobi. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas sāpīgi ādas bojājumi, muskuļu krampji, nejutīgums vai tirpšana ap muti vai patoloģiska sirdsdarbība.

Lytgobi var kaitēt nedzimušajam bērnam. Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā vai Jūsu partneri var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās Lytgobi devas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Tā kā nav zināms, vai Lytgobi samazina kontracepcijas zāļu efektivitāti, tad papildus šīm zālēm jālieto barjeras metodes, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās.

Bērni un pusaudži

Lytgobi nedrīkst dot bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Lytgobi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši Jums jāpastāsta ārstam, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm, lai ārsts varētu izlemt, vai Jūsu ārstēšana jāmaina.

- **Itrakonazols:** zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai.
- **Klaritromicīns:** zāles noteiktu infekciju ārstēšanai.
- **Rifampicīns:** zāles tuberkulozes vai noteiktu citu infekciju ārstēšanai.
- **Karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls:** zāles epilepsijas ārstēšanai.
- **Efavirencs:** zāles HIV infekcijas ārstēšanai.
- **Teofilīns:** zāles elpošanas traucējumu ārstēšanai.
- **Olanzapīns:** zāles garīgās veselības traucējumu simptomu kontrolei.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

- **Grūtniecība/kontracepcija** – informācija par sievietēm
Lytgobi lietošanas laikā nedrīkst iestāties grūtniecība, jo šīs zāles var kaitēt Jūsu bērnam. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāveic grūtniecības tests, un sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ir jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās Lytgobi devas lietošanas, lai izvairītos no grūtniecības. Kā otru kontracepcijas metodi jāizmanto barjeras metode. Konsultējieties ar ārstu par Jums piemērotāko kontracepciju.
- **Kontracepcija** – informācija vīriešiem
Lytgobi lietošanas laikā Jūs nedrīkstat ieņemt bērnu, jo šīs zāles var kaitēt bērnam. Ārstēšanas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās Lytgobi devas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.
- **Barošana ar krūti**
Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Lytgobi un 1 nedēļu pēc pēdējās devas. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai Lytgobi var nokļūt mātes pienā un tādējādi kaitēt Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lytgobi var izraisīt blakusparādības, piemēram, nogurumu vai redzes traucējumus. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Lytgobi satur laktozi un nātriju

Šīs zāles satur laktozi (kas sastopama pienā vai piena produktos). Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir

dažu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Lytgobi

Ārstēšana ar Lytgobi jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze žultsvada vēža diagnostikā un ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

5 Lytgobi 4 mg tabletes (kopā 20 mg futibatīniba), lietojot iekšķīgi vienu reizi dienā. Ja nepieciešams, ārsts pielāgos devu vai pārtrauks ārstēšanu.

Lietošanas veids

Norijiet tableti veselu, uzdzerot vienu glāzi ūdens, katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Lytgobi var lietot ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm. Tabletes jānorij veselas, lai nodrošinātu, ka tiek lietota visa deva.

Ārstēšanas ilgums

Lietojiet Lytgobi tik ilgi, cik to izrakstījis ārsts.

Ja esat lietojis Lytgobi vairāk, nekā noteikts

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat lietojis vairāk Lytgobi, nekā noteikts.

Ja esat aizmirsis lietot Lytgobi

- Ja izlaidāt Lytgobi devu 12 stundu laikā vai mazāk, iedzeriet izlaisto devu, tiklīdz atceraties.
- Ja Jūs izlaidāt Lytgobi devu ilgāk par 12 stundām, izlaidiet izlaisto devu. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu Lytgobi devu, ja Jums rodas vemšana. Lietojiet nākamo Lytgobi devu ieplānotajā parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Lytgobi

Nepārtrauciet Lytgobi lietošanu, nepārrunājot to ar savu ārstu, jo ārstēšanas pārtraukšana var samazināt ārstēšanas panākumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām. Turpmāk uzskaitītās blakusparādības ir bieži sastopamas (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- migrēna;
- zarnu obstrukcija.

Citas blakusparādības

Ja Jums rodas jebkādas citas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tās var rasties ar šādu biežumu:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- augsts vai zems fosfātu līmenis asinīs, kas konstatēts asins analīzēs;
- zems nātrija līmenis asinīs, kas konstatēts asins analīzēs;

- nagi, kas atdalās no naga pamatnes, nekvalitatīva naga veidošanās, naga krāsas maiņa;
- aizcietējums;
- caureja;
- sausa mute;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- matu izkrišana (alopēcija);
- noguruma vai vājuma sajūta;
- sausa āda;
- asins analīzēs novērots augsts aknu enzīmu līmenis;
- slikta dūša;
- mutes gļotādas iekaisums (stomatīts);
- samazināta apetīte;
- sausās acs sindroms;
- apsārtums, pietūkums, lobīšanās vai jutīgums, galvenokārt uz plaukstām vai pēdām ("plaukstu-pēdu" sindroms);
- garšas sajūtas pārmaiņas;
- muskuļu sāpes;
- sāpes locītavās.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- acu problēmas, tostarp acu vai radzenes (acs priekšējā daļa) iekaisums, neskaidra redze, pēkšņa mazu tumšu formu parādīšanās, kas kustas redzes laukā (peldošas daļiņas) un gaismas uzplaisnījumi redzes laukā (fotopsija)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lytgobi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lytgobi satur

- Aktīvā viela ir futibatinibs.
Katra apvalkotā tablete satur 4 mg futibatiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tablešu kodols: kukurūzas ciete, krospovidons, hidroksipropilceluloze, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, mannīts, mikrokristāliskā celuloze un nātrija laurilsulfāts (skatīt 2. apakšpunktu "Lytgobi satur laktozi un nātriju")
Apvalka pārklājums: hipromeloze, makrogols un titāna dioksīds

Spīduma līdzeklis: magnija stearāts

Lytgobi ārējais izskats un iepakojums

Lytgobi 4 mg ir apaļas, baltas, apvalkotās tabletes, kuru vienā pusē ir iespiests “4MG” un “FBN” otrā pusē.

Lytgobi tabletes ir iepakotas blisterī, kas iepakots salokāmā maciņā 7 dienu lietošanai:

- 20 mg dienas deva: katrs maciņš satur 35 tabletes (5 tabletes vienreiz dienā).
- 16 mg dienas deva: katrs maciņš satur 28 tabletes (4 tabletes vienreiz dienā).
- 12 mg dienas deva: katrs maciņš satur 21 tableti (3 tabletes vienreiz dienā).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Taiho Pharma Netherlands B.V.

Barbara Strozilaan 201

1083HN Amsterdam

Nīderlande

Ražotājs

PCI Pharma Services (Millmount Healthcare Limited)

Block 7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.