

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lytgobi 4 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg futibatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 5,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Okrągła (6 mm), biała tabletki powlekana z wytłoczonym po jednej stronie napisem „4MG” i „FBN” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Lytgobi w monoterapii jest wskazane w leczeniu pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), z progresją po przynajmniej jednym rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Lytgobi powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Obecność fuzji lub rearanżacji genu FGFR2 powinna zostać potwierdzona odpowiednim testem diagnostycznym przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Lytgobi.

Dawkowanie

Zalecaną dawką początkową jest dawka 20 mg futibatynibu przyjmowanego doustnie raz na dobę.

W przypadku nieprzyjęcia dawki futibatynibu po upływie ponad 12 godzin od planowej godziny przyjęcia dawki lub wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki i kolejną dawkę należy przyjąć w planowym czasie.

Leczenie należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

U wszystkich pacjentów w ramach leczenia hiperfosfatemii zaleca się stosowanie ograniczeń

dietetycznych, które obejmują ograniczenie przyjmowania fosforanów. Leczenie obniżające stężenie fosforanów należy rozpocząć, gdy stężenie fosforanów w surowicy krwi wynosi $\geq 5,5$ mg/dl. Jeżeli stężenie fosforanów w surowicy wynosi ≤ 7 mg/dl, dawkę futibatynibu należy zmodyfikować na podstawie czasu trwania i nasilenia hiperfosfatemii (patrz Tabela 2). Długotrwała hiperfosfatemia może powodować mineralizację tkanek miękkich, w tym zwapnienie skóry, zwapnienie naczyń i zwapnienie mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4).

Jeżeli leczenie produktem leczniczym Lytgobi zostanie przerwane lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszy się poniżej normalnego stężenia, należy przerwać leczenie i stosowanie diety obniżającej stężenie fosforanów. Ciężka hipofosfatemia może objawiać się splątaniem, napadami drgawkowymi, ogniskowymi zmianami neurologicznymi, niewydolnością serca, niewydolnością oddechową, osłabieniem mięśni, rabdomiolizą i niedokrwistością hemolityczną.

Dostosowanie dawki z powodu interakcji między lekami

Jednoczesne stosowanie futibatynibu z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A/glikoproteiny P
Należy unikać jednoczesnego podawania futibatynibu z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4/glikoproteiny P, takimi jak itrakonazol (patrz punkt 4.4 i 4.5). Jeśli nie jest to możliwe, na podstawie dokładnego monitorowania tolerancji, należy rozważyć zmniejszenie dawki futibatynibu do następnego niższego poziomu.

Jednoczesne stosowanie futibatynibu z lekami silnie lub umiarkowanie indukującymi aktywność cytochromu CYP3A/glikoproteiny P
Należy unikać jednoczesnego podawania futibatynibu z lekami silnie lub umiarkowanie indukującymi aktywność cytochromu CYP3A4/glikoproteiny P, takimi jak ryfampicyna (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli nie jest to możliwe, należy stopniowo zwiększać dawkę futibatynibu na podstawie dokładnego monitorowania tolerancji.

Postępowanie w przypadku toksyczności

W przypadku toksyczności należy rozważyć modyfikację dawki albo wstrzymanie dawkowania. Zalecane poziomy zmniejszenia dawki podano w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane poziomy zmniejszenia wielkości dawek futibatynibu

Dawka	Poziomy zmniejszenia wielkości dawki	
	Pierwszy	Drugi
20 mg przyjmowane doustnie raz na dobę	16 mg przyjmowane doustnie raz na dobę	12 mg przyjmowane doustnie raz na dobę

Leczenie należy trwale przerwać, jeżeli pacjent nie toleruje dawki 12 mg futibatynibu podawanej raz na dobę.

Modyfikacje dawki w przypadku hiperfosfatemii przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Modyfikacje dawki w przypadku hiperfosfatemii

Działanie niepożądane	Modyfikacja dawki futibatynibu
Fosforany w surowicy $\geq 5,5$ mg/dl - ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpocząć leczenie obniżające stężenie fosforanów i monitorować fosforany w surowicy raz w tygodniu • Stosowanie futibatynibu należy kontynuować w aktualnej dawce
Fosforany w surowicy >7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpocząć/zintensyfikować terapię obniżającą stężenie fosforanów i monitorować stężenie fosforanów w surowicy raz w tygodniu ORAZ • Należy zmniejszyć dawkę futibatynibu do kolejnej mniejszej dawki <ul style="list-style-type: none"> – Jeśli stężenie fosforanów w surowicy krwi zmniejszy się do $\leq 7,0$ mg/dl w ciągu 2 tygodni po zmniejszeniu dawki, należy kontynuować stosowanie takiej zmniejszonej dawki – Jeśli stężenie fosforanów w surowicy nie zmniejszy się do

	<p>≤ 7,0 mg/dl w ciągu 2 tygodni, należy kontynuować zmniejszanie dawki futibatynibu do kolejnej mniejszej dawki</p> <ul style="list-style-type: none"> – Jeśli stężenie fosforanów w surowicy nie zmniejszy się do ≤ 7,0 mg/dl w ciągu 2 tygodni po drugim zmniejszeniu dawki, należy wstrzymać podawanie futibatynibu aż do osiągnięcia stężenia fosforanów w surowicy wynoszącego ≤ 7,0 mg/dl i wznowić podawanie w dawce przed wstrzymaniem
Fosforany w surowicy >10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpocząć/zintensyfikować terapię obniżającą stężenie fosforanów i monitorować stężenie fosforanów w surowicy co tydzień ORAZ • Wstrzymać podawanie futibatynibu, dopóki stężenie fosforanów nie będzie wynosić ≤ 7,0 mg/dl i wznowić podawanie futibatynibu w kolejnej mniejszej dawce • Trwale przerwać podawanie futibatynibu, jeśli stężenie fosforanów w surowicy nie zmniejszy się do ≤ 7,0 mg/dl w ciągu 2 tygodni po 2 zmniejszeniach dawki

Modyfikacje dawki w przypadku surowiczego odwarstwienia siatkówki przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Modyfikacje dawki w przypadku surowiczego odwarstwienia siatkówki

Działanie niepożądane	Modyfikacja dawki futibatynibu
Brak objawów	<ul style="list-style-type: none"> • Kontynuować podawanie futibatynibu w aktualnej dawce. Monitorowanie należy prowadzić jak opisano w punkcie 4.4.
Umiarkowane zmniejszenie ostrości widzenia (najlepsza skorygowana ostrość wzroku 20/40 albo lepsza albo zmniejszenie widzenia o ≤3 linie względem punktu początkowego); ograniczenie wykonywania złożonych codziennych czynności.	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie futibatynibu. W przypadku stwierdzenia poprawy w kolejnym badaniu należy ponownie rozpocząć stosowanie futibatynibu w kolejnej niższej wielkości dawki. • W przypadku nawrotu lub utrzymywania się objawów lub braku poprawy w badaniu należy rozważyć ostateczne zakończenie stosowanie futibatynibu na podstawie statusu klinicznego.
Znaczne zmniejszenie ostrości widzenia (najlepsza skorygowana ostrość wzroku gorsza niż 20/40 albo zmniejszenie widzenia o >3 linie względem punktu początkowego do maksymalnie 20/200); ograniczenie wykonywania codziennych czynności.	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie futibatynibu aż do ustąpienia. W przypadku stwierdzenia poprawy w kolejnym badaniu można ponownie rozpocząć stosowanie futibatynibu w dawce mniejszej o dwa poziomy dawki. • W przypadku nawrotu lub utrzymywania się objawów lub braku poprawy w badaniu należy rozważyć ostateczne zakończenie stosowanie futibatynibu na podstawie statusu klinicznego.
Ostrość widzenia gorsza niż 20/200 w oku objętym chorobą; ograniczenie wykonywania codziennych czynności.	<ul style="list-style-type: none"> • Trwale przerwanie stosowania futibatynibu należy rozważyć na podstawie stanu klinicznego.

Modyfikacje dawki w przypadku innych reakcji niepożądanych przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Modyfikacje dawki w przypadku innych reakcji niepożądanych

Inne reakcje niepożądane	3. stopnia ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać leczenie futybatynibem do czasu zmniejszenia się objawów toksyczności do 1. stopnia lub do stanu przed rozpoczęciem leczenia, a następnie wznowić leczenie futybatynibem <ul style="list-style-type: none"> – w przypadku objawów toksyczności hematologicznej ustępujących w ciągu tygodnia, do wielkości dawki przed wstrzymaniem leczenia. – w przypadku innych reakcji niepożądanych, do następnej mniejszej dawki.
--------------------------	-------------------------	--

	4. stopnia ^a	Całkowicie odstawić futibatynib
--	-------------------------	---------------------------------

^aNasilenie zdefiniowane zgodnie ze Standardowymi Kryteriami Terminologicznymi Działań Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE, wersja 4.03).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagana zmiana dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [creatinine clearance, CLcr] wynoszący 30–89 ml/min oszacowany według wzoru Cockcrofta i Gaulta). Brak danych dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr ≥ 30 ml/min) lub pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych okresowej hemodializie i dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki podczas podawania futibatynibu pacjentom z łagodnymi (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B wg Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Brak jednak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności futibatynibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Lytgobi jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować z posiłkiem lub bez, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Tabletki należy połykać w całości, aby upewnić się, że podana została pełna dawka.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemia to działanie farmakodynamiczne oczekiwane w przypadku podania futibatynibu (patrz punkt 5.1). Długotrwała hiperfosfatemia może powodować mineralizację tkanek miękkich, w tym zwapnienie skóry, zwapnienie naczyń i zwapnienie mięśnia sercowego, niedokrwistość, nadczynność przytarczyc i hipokalcemię, która może powodować skurcze mięśni, wydłużenie odstępu QT i arytmie (patrz punkt 4.2).

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku hiperfosfatemii obejmują ograniczanie fosforanów w diecie, przyjmowanie leków obniżających stężenie fosforanów i modyfikacje dawki w razie potrzeb (patrz punkt 4.2).

Leki obniżające stężenie fosforanów przyjmowało 83,4% pacjentów w trakcie leczenia futibatynibem (patrz punkt 4.8).

Surowicze odwarstwienie siatkówki

Futibatynib może powodować surowicze odwarstwienie siatkówki, które może obejmować takie

objawy jak niewyraźne widzenie, męty ciała szklistego lub fotopsja (patrz punkt 4.8). Może to w umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

Badanie okulistyczne powinno zostać przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 6 tygodni i w trybie pilnym w dowolnym momencie pod kątem objawów dotyczących widzenia. W przypadku działań związanych z surowiczym odwarstwieniem siatkówki należy postępować według wytycznych dotyczących modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

W trakcie trwania badania klinicznego nie prowadzono żadnego rutynowego monitorowania, w tym optycznej koherentnej tomografii (ang. optical coherence tomography, OCT), w celu wykrycia bezobjawowego surowiczego odwarstwienia siatkówki; częstość występowania bezobjawowego surowiczego odwarstwienia siatkówki w przypadku stosowania futibatynibu nie jest więc znana.

Należy dokładnie rozważyć kwestię w przypadku pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami oka takimi jak zaburzenia siatkówki, w tym w szczególności retinopatia surowicza centralna, zwyrodnienie plamki żółtej/siatkówki, retinopatia cukrzycowa i wcześniejsze odwarstwienie siatkówki.

Suchość oczu

Futibatynib może powodować suchość oczu (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni stosować środki łagodzące podawane do oka w celu zapobiegania wystąpieniu albo leczenia zespołu suchego oka w razie potrzeb.

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Na podstawie mechanizmu działania i danych uzyskanych w badaniu na zwierzętach (patrz punkt 5.3) ustalono, że futibatynib stosowany u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. W celu uniknięcia ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Lytgobi i przez tydzień po zakończeniu leczenia kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerkami są kobiety w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji oraz dodatkowo barierową metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy, aby wykluczyć ciążę.

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów aktywności cytochromu CYP3A/glikoproteiny P

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów aktywności cytochromu CYP3A/glikoproteiny P, ponieważ może to zwiększyć stężenie futibatynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków silnie lub umiarkowanie indukujących aktywność cytochromu CYP3A/glikoproteiny P

Należy unikać jednoczesnego stosowania leków silnie lub umiarkowanie indukujących aktywności cytochromu CYP3A/glikoproteiny P, ponieważ może to zmniejszyć stężenie futibatynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Laktoza

Lytgobi zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Lek Lytgobi zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt futibatynib

Inhibitory aktywności cytochromu CYP3A/glikoproteiny P

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 200 mg itrakonazolu, który jest silnym inhibitorem aktywności cytochromu CYP3A/glikoproteiny P, zwiększało wartość C_{max} futibatynibu o 51% i wartość AUC o 41% po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 mg futibatynibu. Dlatego też jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów aktywności cytochromu CYP3A/glikoproteiny P (np. klarytromycyna, itrakonazol) może zwiększyć stężenie futibatynibu w osoczu i należy go unikać. Jeśli nie jest to możliwe, należy rozważyć zmniejszenie dawki futibatynibu do kolejnej mniejszej dawki w zależności od obserwowanej tolerancji leku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Leki indukujące aktywność cytochromu CYP3A/glikoproteiny P

Jednoczesne podawanie dawek wielokrotnych 600 mg ryfampiny, leku silnie indukującego aktywność cytochromu CYP3A/glikoproteiny P, zmniejszało wartość C_{max} futibatynibu o 53% i wartość AUC o 64% po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 mg futibatynibu. W związku z tym jednoczesne stosowanie leków silnie i umiarkowanie indukujących aktywność cytochromu CYP3A/glikoproteiny P (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, efawirenz, ryfampina) może zmniejszyć stężenie futibatynibu w osoczu i należy go unikać. Jeśli nie jest to możliwe, należy rozważyć stopniowe zwiększanie dawki futibatynibu na podstawie dokładnego monitorowania tolerancji (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inhibitory pompy protonowej

Średnie geometryczne futibatynibu dla wartości C_{max} i AUC wynosiły odpowiednio 108% i 105% u zdrowych uczestników w przypadku jednoczesnego stosowania z lansoprazolem (inhibitor pompy protonowej) w stosunku do futibatynibu podawanego w monoterapii. Jednoczesne podanie inhibitora pompy protonowej (lansoprazolu) nie spowodowało klinicznie istotnej zmiany w zakresie ekspozycji na futibatynib.

Wpływ futibatynibu na inne produkty lecznicze

Wpływ futibatynibu na substrat CYP3A

Średnie geometryczne midazolamu (wrażliwy substrat CYP3A) dla wartości C_{max} i AUC u zdrowych uczestników wynosiły odpowiednio 95% i 91% przy jednoczesnym podawaniu z futibatynibem w porównaniu do midazolamu podawanego w monoterapii. Jednoczesne podawanie futibatynibu nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na midazolam.

Wpływ futibatynibu na substraty glikoproteiny P i BCRP

W warunkach *in vitro* futibatynib jest inhibitorem glikoproteiny P i BCRP. Jednoczesne podawanie futibatynibu z substratami glikoproteiny P (np. digoksyna, dabigatran, kolchicyna) lub BCRP (np. rosuwastatyna) może zwiększać ich ekspozycję.

Wpływ futibatynibu na substraty CYP1A2

Badania *in vitro* wskazują, że futibatynib może indukować aktywność cytochromu CYP1A2. Jednoczesne podawanie futibatynibu z wrażliwymi substratami CYP1A2 (np. olanzapina, teofilina) może zmniejszyć ich ekspozycję i w związku z tym może wpłynąć na ich aktywność.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Obecnie nie wiadomo, czy futibatynib może zmniejszać skuteczność działających ogólnoustrojowo hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego kobiety stosujące ogólnoustrojowo działające hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodać mechaniczną metodę antykoncepcyjną podczas leczenia produktem leczniczym Lytgobi oraz przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / metody antykoncepcji u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerkami są kobiety w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Lytgobi

i przez tydzień po zakończeniu leczenia. Wpływ futibatynibu na metabolizm i skuteczność środków antykoncepcyjnych nie został zbadany, dlatego też należy stosować metody barierowe jako dodatkową metodę antykoncepcji, aby zapobiegać ciąży.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania futibatynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na zarodki i płody (patrz punkt 5.3). Produktu Lytgobi nie stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalna korzyść dla kobiety uzasadnia potencjalne zagrożenie dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy futibatynib albo jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt karmionych piersią. Podczas leczenia produktem Lytgobi i przez jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących działania futibatynibu na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu futibatynibu na płodność u zwierząt (patrz punkt 5.3). Na podstawie właściwości farmakologicznych futibatynibu nie można wykluczyć zaburzeń płodności u mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Futibatynib wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia zmęczenia lub zaburzeń widzenia podczas leczenia produktem leczniczym Lytgobi (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były hiperfosfatemia (89,7%), zaburzenia paznokci (44,1%), zaparcie (37,2%), łysienie (35,2%), biegunka (33,8%), suchość w jamie ustnej (31,0%), zmęczenie (31,0%), mdłości (28,3%), suchość skóry (27,6%), zwiększenie aktywności AspAT (26,9%), ból brzucha (24,8%), zapalenie jamy ustnej (24,8%), wymioty (23,4%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (22,8%), ból stawów (21,4%), zmniejszenie łaknienia (20,0%).

Najczęstszymi ciężkimi reakcjami niepożądanymi były niedrożność jelit (1,4%) i migrena (1,4%).

Stałe przerwanie udziału w badaniu ze względu na reakcje niepożądane zgłoszono u 7,6% pacjentów; najczęstszą reakcją niepożądaną prowadzącą do przerwania dawkowania było zapalenie jamy ustnej (1,4%), wszystkie inne reakcje niepożądane wystąpiły jednokrotnie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 5 podsumowano reakcje niepożądane występujące u 145 pacjentów leczonych w wskazanej populacji badania TAS-120-101. Mediana czasu ekspozycji na futibatynib wynosiła 8,87 miesiąca (min: 0,5, maks.: 31,7). Działania niepożądane wymieniono na podstawie klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości to bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działanie niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5: Reakcje niepożądane obserwowane w wskazanej populacji w badaniu TAS-120-101 (N=145) – częstość występowania zgłaszana na podstawie częstości występowania zdarzeń związanych z leczeniem

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperfosfatemia Osłabienie łąknienia Hiponatremia Hipofosfatemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Opaczne odczuwanie smaku
	Często	Migrena
Zaburzenia oka	Bardzo często	Suchość oczu
	Często	Surowicze odwarstwienie siatkówki ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej Biegunka Nudności Zaparcia Suchość jamy ustnej Wymioty Ból brzucha
	Często	Niedrożność jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa Zaburzenia paznokci ^b Suchość skóry Wypadanie włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

^a W tym surowicze odwarstwienie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, płyn podsiatkówkowy, choroba naczyńiówkowo-siatkówkowa (chorioretinopatia), obrzęk plamki żółtej oraz zwyrodnienie plamki. Patrz „Surowicze odwarstwienie siatkówki” poniżej.

^b W tym toksyczny wpływ na paznokcie, ból łożyska paznokcia, zaburzenia dotyczące paznokci, odbarwienie paznokci, dystrofia paznokci, przerost paznokci, zakażenie paznokci, zabarwienie paznokci, ból paznokci, łamliwość paznokci, oddzielenie się paznokcia od łożyska, całkowite wypadnięcie paznokcia, grzybica paznokci i zanokcica

Opis wybranych działań niepożądanych

Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemię zgłaszano u 89,7% pacjentów leczonych futibatynibem i u 27,6% pacjentów wystąpiły zdarzenia 3. stopnia, określane jako stężenie fosforanów w surowicy ≥ 7 mg/dl i ≤ 10 mg/dl bez względu na objawy kliniczne. Mediana czasu do wystąpienia hiperfosfatemii dowolnego stopnia wynosiła 6,0 dni (zakres: 3,0 do 117,0 dni).

Żadne z działań nie miało stopnia nasilenia 4 ani 5, nie było poważne ani nie prowadziło do zakończenia stosowania futibatynibu. U 18,6% pacjentów wstrzymano dawkowanie, a u 17,9% pacjentów zmniejszono wielkość dawki. Hiperfosfatemia była możliwa do opanowania za pomocą ograniczenia stężenia fosforanów w diecie i (lub) podawania leków obniżających stężenie fosforanów i (lub) zmiany dawki leku.

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku hiperfosfatemii podano w punktach 4.2 i 4.4.

Surowicze odwarstwienie siatkówki

Surowicze odwarstwienie siatkówki wystąpiło u 6,2% pacjentów leczonych futibatynibem. Nasilenie reakcji było 1. lub 2. stopnia. U 2,1% pacjentów wstrzymano dawkowanie, a u 2,1% pacjentów zmniejszono wielkość dawki. Żadna z reakcji nie doprowadziła do przerwania leczenia futibatynibem. Surowicze odwarstwienie siatkówki było generalnie łatwe do leczenia.

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku surowiczego odwarstwienia siatkówki podano w punktach 4.2 i 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji na temat przedawkowania futibatynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01 EN04

Mechanizm działania

Sygnalizacja receptora czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR) może wspierać proliferację i przeżycie komórek złośliwych. Futibatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który nieodwracalnie hamuje FGFR 1, 2, 3 i 4 za pośrednictwem wiązań kowalencyjnych. Futibatynib wykazywał aktywność hamującą *in vitro* wobec mutacji oporności FGFR2 (*N550H*, *V565I*, *E566G*, *K660M*).

Działanie farmakodynamiczne

Fosforan w surowicy

Futibatynib spowodował podwyższenie stężenia fosforanów w surowicy na skutek hamowania FGFR. Zaleca się stosowanie terapii zmniejszającej stężenie fosforanów i zmiany dawki w celu leczenia hiperfosfatemii: patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie TAS-120-101 było wielośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania futibatynibu u wcześniej leczonych pacjentów z niekwalifikującym się do usunięcia, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym wewnątrzwartrobowym rakiem dróg żółciowych. Pacjenci leczeni wcześniej terapią ukierunkowaną na FGFR zostali wyłączeni z badania. Populacja oceny skuteczności obejmowała 103 pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po co najmniej 1 wcześniejszej chemioterapii obejmującej gemcytabinę i związku platyny, i u których występowała fuzja (77,7%) lub rearanżacja (22,3%) FGFR2, zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych w laboratoriach centralnych lub lokalnych.

Pacjenci przyjmowali futibatynib doustnie raz na dobę w dawce 20 mg do momentu wystąpienia progresji choroby lub ciężkiej toksyczności. Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnej odpowiedzi (objective response rate, ORR) określony według kryteriów RECIST w wersji 1.1 przez niezależną komisję weryfikacyjną (independent review committee, IRC) z czasem trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DoR) jako głównym drugorzędowym punktem końcowym.

Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres od 22 do 79 lat), 22,3% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, 56,3% pacjentów stanowiły kobiety, a 49,5% pacjentów było rasy białej. U wszystkich pacjentów (100%) stan sprawności według skali Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (Eastern

Cooperative Oncology Group, ECOG) w punkcie początkowym wynosił 0 (46,6 %) lub 1 (53,4 %). U wszystkich pacjentów zastosowano wcześniej przynajmniej jeden rzut leczenia ogólnoustrojowego, u 30,1% zastosowano wcześniej dwa rzuty leczenia, a u 23,3% zastosowano wcześniej przynajmniej trzy rzuty leczenia. U wszystkich pacjentów zastosowano wcześniej schemat leczenia oparty na związkach platyny, w tym u 91% zastosowano wcześniej gemcytabinę/cisplatinę.

Wyniki dotyczące skuteczności zestawiono w Tabeli 6. Mediana całkowitego czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2,5 miesiąca (zakres od 0,7 do 7,4 miesiąca).

Tabela 6: Wyniki dotyczące skuteczności

	Populacja kwalifikująca się do oceny skuteczności (N = 103)
ORR (95% CI) ^a	42% (32, 52)
Odpowiedź częściowa (N)	42% (43)
Mediana czasu trwania odpowiedzi w miesiącach (95% CI) ^b	9,7 (7,6, 17,1)
Estymatory Kaplana-Meiera czasu trwania odpowiedzi (95% CI)	
3 miesiące	100 (100, 100)
6 miesięcy	85,1 (69,8, 93,1)
9 miesięcy	52,8 (34,2, 68,3)
12 miesięcy	37,0 (18,4, 55,7)

ORR = odpowiedź całkowita i odpowiedź częściowa

CI = przedział ufności

Uwaga: Dane uzyskano według kryteriów RECIST w wersji 1.1 od IRC, a odpowiedzi całkowite i częściowe są potwierdzone.

^a95% CI obliczono przy użyciu metody Cloppera–Pearsona

^b95% CI sformułowano na podstawie logarytmicznie przekształconego CI dla funkcji przeżycia

Oprócz przedstawionej tutaj analizy głównej przeprowadzono analizę bieżącą bez planu przerwania badania. Wyniki obu analiz były spójne. Główna analiza DoR obejmowała uwzględnienie w zakresie przyjmowania nowych leków przeciwnowotworowych, progresję choroby lub zgon po dwóch lub więcej pominiętych ocenach guza lub po co najmniej 21 dniach od przerwaniu leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu klinicznym futibatynibu 22,3% pacjentów miało ukończone 65 lat lub więcej. Nie wykryto żadnej różnicy w zakresie skuteczności między tymi pacjentami a pacjentami w wieku <65 lat.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lytgobi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka dróg żółciowych. Stosowanie u dzieci i młodzieży: patrz punkt 4.2.

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

O ile nie wskazano inaczej farmakokinetykę futibatynibu oceniano u pacjentów z zaawansowanym rakiem otrzymujących dawkę 20 mg raz na dobę.

Futibatynib wykazuje farmakokinetykę liniową w przypadku dawek w zakresie od 4 do 24 mg. Stan stacjonarny osiągnięto po podaniu pierwszej dawki ze średnią geometryczną kumulacji wynoszącą 1,03. Średnia geometryczna w stanie stacjonarnym dla wartości AUC_{ss} wynosiła 790 ng·h/ml (44,7% gCV), a wartości $C_{max, ss}$ wynosiła 144 ng/ml (50,3% gCV) w zalecanej dawce wynoszącej 20 mg raz na dobę.

Wełnianie

Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) wynosiła dwie godziny (zakres: od 1,2 do 22,8 godziny).

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce futibatynibu po podaniu posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu i dużej liczbie kalorii (900–1000 kalorii, przy czym około 50% całkowitej wartości kalorycznej pochodziło z tłuszczu) u zdrowych ochotników.

Dystrybucja

Futibatynib wiąże się w 95% z białkami osocza ludzkiego, głównie z albuminą i kwaśną α 1-glikoproteiną. Szacunkowa pozorna objętość dystrybucji wynosiła 66,1 l (17,5%).

Metabolizm

Futibatynib jest głównie metabolizowany przez cytochrom CYP3A (40-50%) oraz przez sprzężanie z glutationem (50–60%) *in vitro*. Po podaniu doustnym pojedynczej radioznakowanej dawki 20 mg futibatynibu zdrowym dorosłym ochotnikom płci męskiej, głównym związanym z lekiem związkiem w osoczu był niezmieniony futibatynib (stanowiący 59,19% całkowitej radioaktywności próbki) w badaniu bilansu masy człowieka z oznaczeniem [^{14}C] u zdrowych dorosłych uczestników płci męskiej, a kolejnym był jeden nieaktywny metabolit, koniugat cysteinyloglicynowy TAS-06-22952 (stanowiący > 10% dawki).

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) futibatynibu wynosił 2,94 godz. (26,5% CV), a średnia geometryczna klirensu pozornego (CL/F) wynosiła 19,8 l/godz. (23,0%).

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej około 20 mg futibatynibu zdrowym uczestnikom dorosłym około 64% dawki odzyskiwano ze stolca a 6% z moczu. Wydalanie futibatynibu w postaci niezmienionej w moczu lub kale było nieistotne.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Wpływ futibatynibu na enzymy CYP

Badania *in vitro* wskazują, że futibatynib nie hamuje aktywności cytochromu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A, i nie indukuje aktywności cytochromu CYP2B6 ani CYP3A4 w klinicznie istotnych stężeniach.

Wpływ futibatynibu na transportery leków

Badania *in vitro* wykazały, że futibatynib hamował glikoproteinę P i BCRP, ale nie hamował OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ani MATE2K w klinicznie istotnych stężeniach. Futibatynib jest substratem glikoproteiny P i BCRP w warunkach *in vitro*. Nie oczekuje się, aby hamowanie BCRP powodowało klinicznie istotne zmiany w ekspozycji na futibatynib.

Szczególne grupy pacjentów

Nie obserwowano klinicznie znaczących różnic w ekspozycji ogólnoustrojowej (różnica mniejsza niż 25% w zakresie wartości AUC) futibatynibu w zależności od wieku (18 - 82 lat), płci, rasy/pochodzenia etnicznego, masy ciała (36 - 152 kg), łagodnego lub umiarkowanego zaburzenia czynności nerek lub zaburzenia czynności wątroby. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek i dializy nerkowej w schyłkowej niewydolności nerek na ekspozycję futibatynibu nie jest znany (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W porównaniu do uczestników badania z prawidłową czynnością wątroby ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu pojedynczej dawki futibatynibu była podobna u uczestników z łagodnym (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha), umiarkowanym (klasa B wg Childa-Pugha) lub ciężkim (klasa C) zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Relacja pomiędzy ekspozycją a odpowiedzią Zależne od dawki zwiększenie stężenia fosforanów we krwi obserwowano po podaniu raz na dobę futibatynibu w dawce od 4 mg do 24 mg.

Nie obserwowano statystycznie istotnych związków pomiędzy ekspozycją a skutecznością w przypadku ORR w zakresie ekspozycji osiągniętej w schemacie podawania futibatynibu w dawce 20 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Główne dane z badania toksyczności po podaniu wielokrotnym futibatynibu zarówno u szczurów, jak i u psów były związane z aktywnością farmakologiczną futibatynibu jako nieodwracalnego inhibitora FGFR, w tym ze zwiększeniem stężenia nieorganicznych fosforanów i wapnia w osoczu, mineralizacją ektopową w różnych narządach i tkankach, zmianami w kość/chrząstce przy ekspozycji na futibatynib niższej niż ekspozycja u ludzi po podaniu dawki klinicznej 20 mg. Uszkodzenia rogówki stwierdzono tylko u szczurów. Skutki te były odwracalne, z wyjątkiem mineralizacji ektopowej.

Genotoksyczność

Futibatynib w warunkach *in vitro* nie wykazał działania mutagennego na podstawie testu mutacji odwrotnych w komórkach bakterii (test Ames). Wynik testu aberracji chromosomowej na hodowli komórek płucnych chomika chińskiego (CHL/IU) *in vitro* był dodatni, jednak w teście mikrojądrowym szpiku kostnego u szczurów uzyskano wynik ujemny; futibatynib nie powodował też uszkodzenia DNA w teście kometkowym u szczurów. W związku z tym ogólnie futibatynib nie jest genotoksyczny.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego futibatynibu.

Zaburzenia płodności

Nie przeprowadzono dedykowanych badań wpływu futibatynibu na płodność. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym podanie dawki doustnej futibatynibu nie powodowało żadnych wyników związanych z wielkością dawki, które prawdopodobnie spowodowałyby upośledzenie płodności u samców lub organów rozrodczych u samic.

Toksyczność rozwojowa

Doustne podawanie futibatynibu u ciężarnych szczurów w okresie organogenezy prowadziło do 100% utraty po implantacji przy podaniu dawki 10 mg/kg na dobę (około 3,15-krotność ekspozycji u człowieka na podstawie wartości AUC po podaniu zalecanej dawki klinicznej). W przypadku podawania dawki 0,5 mg/kg mc. na dobę (około 0,15-krotność ekspozycji u człowieka na podstawie wartości AUC po podaniu zalecanej dawki klinicznej) obserwowano zmniejszenie średniej masy ciała płodu, zwiększenie deformacji szkieletowych i trzewnych u płodów, w tym poważne odchylenia w zakresie naczyń krwionośnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)
Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna
Laurylosiarczan sodu
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza (E464)
Makrogole
Tytanu ditlenek (E171)

Środek poślizgowy

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Laminowane blistry PVC/PCTFE z aluminiową folią ochronną z jedną tabletką w gnieździe blistra. Każdy blister zawiera 7-dniowy zapas tabletek powlekanych zapakowanych wewnątrz składanego etui kartonowego w następujących opakowaniach trzech różnych dawek:

- Dawka dobową 20 mg: Każde etui zawiera 35 tabletek (5 tabletek przyjmowanych raz na dobę).
- Dawka dobową 16 mg: Każde etui zawiera 28 tabletek (4 tabletki przyjmowane raz na dobę).
- Dawka dobową 12 mg: Każde etui zawiera 21 tabletek (3 tabletki przyjmowane raz na dobę).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lytgobi 4 mg tabletki

EU/1/23/1741/001

EU/1/23/1741/002

EU/1/23/1741/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 lipca 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania futibatynibu u pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzjami lub rearanżacjami FGFR2, u których nastąpiła progresja po co najmniej jednym rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania II fazy futibatynibum FOENIX-CCA4 (TAS-120-205) w dawce początkowej 20 mg raz na dobę (grupa A) i 16 mg raz na dobę (grupa B) u takich pacjentów.	Październik 2027 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETUI DLA BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lytgobi 4 mg tabletki powlekane
futibatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg futibatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek
28 tabletek
35 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Dawka dobową 12 mg
Dawka dobową 16 mg
Dawka dobową 20 mg

Należy przyjąć trzy tabletki raz na dobę
Należy przyjąć cztery tabletki raz na dobę
Należy przyjąć pięć tabletek raz na dobę

Dzień 1
Dzień 2
Dzień 3
Dzień 4
Dzień 5
Dzień 6
Dzień 7

Wypchnąć tabletkę przez drugą stronę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UE/1/23/1741/001	21 tabletek
UE/1/23/1741/002	28 tabletek
UE/1/23/1741/003	35 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Lytgobi 4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lytgobi 4 mg
futibatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lytgobi 4 mg tabletki powlekane futibatynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lytgobi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lytgobi
3. Jak przyjmować lek Lytgobi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lytgobi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lytgobi i w jakim celu się go stosuje

Lek Lytgobi zawiera substancję czynną o nazwie futibatynib należącą do grupy leków przeciwnowotworowych znanych jako inhibitory kinazy tyrozynowej. Blokuje on w komórkach działanie białek znanych jako receptory czynnika wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor receptor, FGFR), które pomagają regulować wzrost komórek. W komórkach nowotworowych może występować nieprawidłowa postać tego białka. Dzięki blokowaniu FGFR futibatynib może zapobiegać wzrostowi takich komórek nowotworowych.

Lek Lytgobi jest stosowany pojedynczo (monoterapia) w celu leczenia dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych (zwanego również rakiem przewodów żółciowych), z przerzutami lub którego nie można usunąć chirurgicznie u pacjentów, którzy już wcześniej otrzymywali leczenie i u których nowotwór ma określony typ nieprawidłowego „FGFR”.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lytgobi

Kiedy nie przyjmować leku Lytgobi jeśli pacjent ma uczulenie na futibatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lytgobi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta:

- stwierdzono wysoki poziom fosforanów we krwi (stan zwany hiperfosfatemią) na podstawie wyniku badania krwi;
- występują zaburzenia widzenia lub oczu, takie jak problemy z siatkówką (wrażliwa na światło warstwa tkanki nerwowej znajdująca się z tyłu oka);

Badania oczu są zalecane:

- przed rozpoczęciem stosowania leku Lytgobi;
- następnie po 6 tygodniach lub w dowolnym momencie, jeśli wystąpią jakiegokolwiek problemy z widzeniem lub z oczami.

Lek Lytgobi może powodować surowicze odwarstwienie siatkówki (siatkówka odsuwa się od normalnego położenia). Objawy obejmują niewyraźne widzenie, błyski światła w polu widzenia (fotopsja) i niewielkie ciemne kształty poruszające się w polu widzenia (zmętnienia). Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu jakichkolwiek objawów związanych ze wzrokiem.

Lek Lytgobi może powodować wysokie stężenie fosforanów we krwi i może prowadzić do odkładania się minerałów, takich jak wapń, w różnych tkankach organizmu. Lekarz może zalecić zmianę diety, przepisać leczenie obniżające stężenie fosforanów lub w razie potrzeby zmienić albo przerwać leczenie lekiem Lytgobi. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeżeli pojawią się bolesne zmiany skórne, skurcze mięśni, drętwienie lub mrowienie w okolicy ust oraz nieprawidłowe bicie serca.

Lek Lytgobi może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerkami są kobiety w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Lytgobi. Ponieważ nie wiadomo, czy lek Lytgobi zmniejsza skuteczność środka antykoncepcyjnego, należy stosować mechaniczne metody antykoncepcji oprócz tego środka, aby uniknąć ciąży.

Dzieci i młodzież

Leku Lytgobi nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie wiadomo, czy lek jest bezpieczny i skuteczny w przypadku osób w tej grupie wiekowej.

Lek Lytgobi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi w szczególności w przypadku, gdy pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, tak aby lekarz mógł zdecydować, czy konieczne będzie wprowadzenie zmian w leczeniu:

- **itrakonazol**: lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- **klarytromycyna**: lek stosowany w leczeniu pewnych zakażeń
- **ryfampicyna**: lek stosowany w leczeniu gruźlicy lub innych określonych zakażeń;
- **karbamazepina, fenytoina, fenobarbital**: leki stosowane w leczeniu padaczki;
- **efawirenz**: lek stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV;
- **digoksyna**: lek stosowany w leczeniu choroby serca;
- **dabigatran**: lek stosowany w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów;
- **kolchicyna**: lek stosowany w leczeniu napadów dny moczanowej.
- **rozuwastatyna**: lek stosowany w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu
- **teofilina**: lek stosowany w leczeniu problemów z oddychaniem
- **olanzapina**: lek stosowany w celu łagodzenia objawów zaburzeń psychicznych

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

• Ciąża/antykoncepcja – informacje dla kobiet

Pacjentka nie powinna zajść w ciążę podczas leczenia lekiem Lytgobi, ponieważ lek ten może zaszkodzić dziecku. Test ciążowy należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, a kobiety, które mogą zajść w ciążę podczas leczenia i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Lytgobi, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Dodatkowo należy stosować mechaniczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży. Należy omówić z lekarzem odpowiednią metodę

antykoncepcji.

- **Antykoncepcja – informacje dla mężczyzn**

W trakcie leczenia lekiem Lytgobi nie należy płodzić dziecka, ponieważ lek może zaszkodzić dziecku. Pacjent musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez przynajmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Lytgobi.

- **Karmienie piersią**

Nie wolno karmić piersią podczas leczenia lekiem Lytgobi i przez przynajmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki. Jest to spowodowane tym, że nie wiadomo, czy lek Lytgobi może przenikać się do mleka ludzkiego i zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Lytgobi może powodować działania niepożądane takie jak zmęczenie czy zaburzenia widzenia. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Lytgobi zawiera laktozę oraz sól

Ten lek zawiera laktozę (występującą w mleku lub produktach mlecznych). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Lytgobi

Leczenie lekiem Lytgobi powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu raka przewodu żółciowego. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to

5 tabletek leku Lytgobi 4 mg (20 mg futibatynibu łącznie) przyjmowanego doustnie raz na dobę. W razie potrzeby lekarz dostosuje dawkę albo przerwie leczenie.

Sposób podawania

Należy połknąć tabletkę w całości, popijając ją szklanką wody, codziennie o tej samej porze. Lek Lytgobi można przyjmować z jedzeniem lub między posiłkami. W tabletki należy połykać w całości, aby upewnić się, że cała dawka została przyjęta.

Czas trwania leczenia

Lek Lytgobi należy przyjmować tak długo, jak zalecił to lekarz.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Lytgobi

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi w przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Lytgobi.

Pominięcie przyjęcia leku Lytgobi

- W przypadku pominięcia przyjęcia dawki leku Lytgobi o 12 godzin lub krócej, należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej.
- W przypadku pominięcia dawki leku Lytgobi o ponad 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę leku o zwykłej porze.
- Nie przyjmować podwójnej dawki leku Lytgobi w przypadku wystąpienia wymiotów. Kolejną dawkę leku Lytgobi należy przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Lytgobi

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Lytgobi bez omówienia tego z lekarzem, ponieważ przerwanie leczenia może zmniejszyć skuteczność leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić

się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane wymienione poniżej, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. Te działania niepożądane występują często(mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób).

- Migrena
- Niedrożność jelit

Inne działania niepożądane

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Te działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- podwyższone lub obniżone stężenie fosforanów w badaniach krwi
- małe stężenie sodu obserwowane w badaniach krwi
- paznokcie oddzielające się od łożyska paznokcia, zaburzenia formowania się paznokci, zmiana koloru paznokci
- zaparcie
- biegunka
- suchość w jamie ustnej
- wymioty
- ból brzucha
- utrata włosów (łysienie)
- uczucie zmęczenia lub osłabienie
- suchość skóry
- wysokie stężenie enzymów wątrobowych obserwowane w badaniach krwi
- nudności
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej)
- zmniejszenie apetytu
- suchość oczu
- zaczerwienienie, obrzęk, łuszczenie się lub tkliwość, głównie na dłoniach lub stopach („zespół ręka-stopa”)
- zmiany odczuwania smaku
- ból mięśni
- ból stawów

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Problemy z oczami, w tym zapalenie oczu lub rogówki (przednia część oka), niewyraźne widzenie, nagłe pojawienie się niewielkich ciemnych kształtów w polu widzenia (zmętnienia) i miganie światła w polu widzenia (fotopsja).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lytgobi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lytgobi

- Substancją czynną leku jest futibatynib.
Każda tabletką powlekana zawiera 4 mg futibatynibu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: skrobia kukurydziana, krospowidon, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, mannitol, celuloza mikrokrystaliczna i sodu laurylosiarczan (patrz punkt 2 „Lek Lytgobi zawiera laktozę oraz sól”)
Powłoczka tabletki: hypromeloza, makrogol i tytanu dwutlenek
Środek poślizgowy: magnezu stearynian

Jak wygląda lek Lytgobi i co zawiera opakowanie

Lek Lytgobi 4 mg jest dostarczany jako okrągłe, białe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „4 MG” po jednej stronie i „FBN” po drugiej stronie.

Tabletki Lytgobi są pakowane w blistry zamknięte w składanym etui zawierającym zapas leku na 7 dni w następującej dawce:

- Dawka dobową 20 mg: Każde etui zawiera 35 tabletek (5 tabletek przyjmowanych raz na dobę).
- Dawka dobową 16 mg: Każde etui zawiera 28 tabletek (4 tabletki przyjmowane raz na dobę).
- Dawka dobową 12 mg: Każde etui zawiera 21 tabletek (3 tabletki przyjmowane raz na dobę).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu.

Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.