

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lytgobi 4 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține futibatinib 4 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 5,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat rotund (6 mm), de culoare albă, marcat cu „4MG” pe o față și cu „FBN” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Monoterapia cu Lytgobi este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat, cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere fibroblastică 2 (FGFR2), care a progresat după utilizarea anterioară a cel puțin o linie de terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lytgobi trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul pacienților cu cancer de tract biliar.

Prezența unor fuziuni sau rearanjamente ale genei FGFR2 trebuie confirmată printr-un test de diagnostic adecvat, înainte de inițierea tratamentului cu Lytgobi.

Doze

Doza inițială recomandată este de 20 mg de futibatinib, administrată oral o dată pe zi.

Dacă o doză de futibatinib este omisă timp de mai mult de 12 ore sau dacă apar vărsături după administrarea unei doze, nu trebuie utilizată o doză suplimentară, iar tratamentul trebuie reluat cu următoarea doză programată.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

La toți pacienții sunt recomandate restricții privind alimentația, care limitează aportul de fosfat ca parte a abordării hiperfosfatemiei. Trebuie inițiată o terapie de reducere a fosfatemiei atunci când concentrația serică a fosfatului este $\geq 5,5$ mg/dl. În cazul în care concentrația serică a fosfatului este > 7

mg/dl, doza de futibatinib trebuie modificată, pe baza duratei și severității hiperfosfatemiei (vezi Tabelul 2). Hiperfosfatemia prelungită poate cauza mineralizarea țesuturilor moi, incluzând calcifierea cutanată, calcifierea vasculară și calcifierea miocardică (vezi pct. 4.4).

Dacă tratamentul cu Lytgobi este oprit sau concentrația serică a fosfatului scade sub intervalul de valori normale, trebuie întrerupt tratamentul de reducere a fosfatului și regimul alimentar. Hipofosfatemia severă poate prezenta simptome de confuzie, crize convulsive, manifestări neurologice focale, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, slăbiciune musculară, rabdomioliză și anemie hemolitică.

Ajustarea dozei din cauza interacțiunii medicamentoase

Utilizarea concomitentă a futibatinib cu inhibitori puternici ai CYP3A

Trebuie evitată administrarea concomitentă de futibatinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4, cum ar fi itraconazolul (vezi pct.4.4 și 4.5). Dacă acest lucru nu este posibil, în funcție de monitorizarea atentă a tolerabilității, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de futibatinib la următorul nivel inferior.

Utilizarea concomitentă a futibatinib cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A

Trebuie evitată administrarea concomitentă de futibatinib cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4, cum ar fi rifampicina (vezi pct. 4.4 și 4.5). Dacă acest lucru nu este posibil, trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de futibatinib, pe baza monitorizării atente a tolerabilității.

Abordarea terapeutică a toxicităților

Modificarea dozei sau întreruperea administrării dozelor trebuie luată în considerare pentru abordarea terapeutică a toxicităților. Nivelurile recomandate de reducere a dozei sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Nivelurile recomandate de reducere a dozei de futibatinib

Doza	Niveluri de reducere a dozei	
20 mg, administrată oral o dată pe zi	Prima	A doua
	16 mg, administrată oral o dată pe zi	12 mg, administrată oral o dată pe zi

Tratamentul trebuie oprit definitiv dacă pacientul nu poate tolera doza de 12 mg de futibatinib administrată o dată pe zi.

Modificările dozei pentru hiperfosfatemie sunt furnizate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Modificări ale dozei pentru hiperfosfatemie

Reacția adversă	Modificarea dozei de futibatinib
Concentrația serică a fosfatului $\geq 5,5$ mg/dl - ≤ 7 mg/dl	- Inițierea tratamentului de reducere a fosfatemiei și monitorizarea săptămânală a concentrației serice a fosfatului - Administrarea futibatinibului trebuie continuată la doza actuală
Concentrația serică a fosfatului > 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	- Inițierea/intensificarea tratamentului de reducere a fosfatemiei și monitorizarea săptămânală a concentrației serice a fosfatului ȘI - Se reduce doza de futibatinib la următoarea doză inferioară - În cazul în care concentrația serică a fosfatului ajunge la $\leq 7,0$ mg/dl în decurs de 2 săptămâni după reducerea dozei, se continuă cu această doză redusă - În cazul în care concentrația serică a fosfatului nu este $\leq 7,0$ mg/dl în decurs de 2 săptămâni, reduceți suplimentar doza tratamentului cu futibatinib la următoarea doză inferioară - În cazul în care după a doua reducere a dozei concentrația serică a fosfatului nu este $\leq 7,0$ mg/dl în decurs de 2 săptămâni, amânați administrarea futibatinibului până când concentrația serică a fosfatului este $\leq 7,0$ mg/dl și reluați administrarea cu doza de dinainte de suspendare

Concentrația serică a fosfatului >10 mg/dl	- Se inițiază/intensifică tratamentul de reducere a fosfatemiei și se monitorizează valorile concentrației serice a fosfatului ȘI - Se suspendă administrarea futibatinibului până când concentrația serică a fosfatului este $\leq 7,0$ mg/dl și se reia administrarea futibatinibului la următoarea doză inferioară - Se oprește definitiv tratamentul cu futibatinib dacă concentrația serică a fosfatului nu este $\leq 7,0$ mg/dl în decurs de 2 săptămâni după 2 reduceri ale dozei
---	---

Modificările dozei pentru dezlipirea seroasă a retinei sunt furnizate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Modificări ale dozei pentru dezlipirea seroasă a retinei

Reacția adversă	Modificarea dozei de futibatinib
Asimptomatică	Se continuă tratamentul cu futibatinib la doza curentă. Monitorizarea trebuie efectuată conform descrierii din secțiunea 4.4.
Scădere moderată a acuității vizuale (acuitatea vizuală cu cea mai bună corecție de 20/40 sau mai bună sau ≤ 3 linii de vedere scăzută față de momentul inițial); limitarea activităților instrumentale ale vieții zilnice	- Se amână administrarea futibatinibului. Dacă există ameliorare la examinarea ulterioară, administrarea futibatinibului trebuie reluată la următorul nivel inferior al dozei. - Dacă simptomele reapar, persistă sau nu există ameliorare la examinare, trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu futibatinib, în funcție de starea clinică.
Scădere moderată a acuității vizuale (acuitatea vizuală cu cea mai bună corecție de 20/40 sau mai bună sau >3 linii de vedere scăzută față de momentul inițial până la 20/200); limitarea activităților vieții zilnice	- Se amână administrarea futibatinibului până la rezolvare. Dacă există ameliorare la examinarea ulterioară, administrarea futibatinibului poate fi reluată cu o doză redusă cu 2 niveluri. - Dacă simptomele reapar, persistă sau nu există ameliorare la examinare, trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu futibatinib, în funcție de starea clinică.
Acuitate vizuală mai gravă de 20/200 în ochiul afectat; limitarea activităților vieții zilnice	Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu futibatinib, în funcție de starea clinică.

Modificările dozei pentru alte reacții adverse sunt furnizate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Modificările dozei pentru alte reacții adverse

Alte reacții adverse	Gradul 3 ^a	- Se amână administrarea futibatinibului până la remiterea toxicității la Gradul 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia administrarea futibatinibului – pentru toxicități hematologice care se remit în decurs de o săptămână, la doza anterioară suspendării. – pentru alte reacții adverse, la următorul nivel inferior al dozei.
	Gradul 4 ^a	Oprirea definitivă a administrării futibatinibului

^a Severitatea așa cum este definită pe baza Criteriilor Institutului Național pentru Cancer privind evenimentele adverse (CTCAE ale NCI versiunea 4.03).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei pentru pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) (vezi pct. 5.1).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată (clearance-ul creatininei (Clcr) 30-89 ml/min estimat prin formula Cockcroft-Gault). Nu există date provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă (Clcr < 30 ml/min) sau pentru pacienții cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează hemodializă intermitentă și, prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind dozele (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea futibatiniului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A), moderată (Child-Pugh clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C). Cu toate acestea, nu există date privind siguranța provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea futibatiniului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Lytgobi este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie luate cu sau fără alimente, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, pentru a se asigura faptul că este administrată doza completă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hiperfosfatemie

Hiperfosfatemia este un efect farmacodinamic preconizat la administrarea de futibatini (vezi pct. 5.1). Hiperfosfatemia prelungită poate cauza mineralizarea țesuturilor moi, incluzând calcifierea cutanată, calcifierea vasculară și calcifierea miocardului, anemie, hiperparatiroidism și hipocalcemie care poate cauza crampe musculare, prelungirea intervalului QT și aritmii (vezi pct. 4.2).

Recomandările pentru abordarea hiperfosfatemiei includ restricția fosfatului provenit din alimentație, administrarea terapiei de reducere a fosfatemiei și modificarea dozei atunci când este cazul (vezi pct. 4.2).

Terapia de reducere a fosfatemiei a fost utilizată de 83,4% dintre pacienți în timpul tratamentului cu futibatini (vezi pct. 4.8).

Dezlipirea seroasă a retinei

Futibatiniul poate cauza dezlipire seroasă a retinei, care se poate prezenta cu simptome precum vedere încețoșată, flocoane în câmpul vizual sau fotopsie (vezi pct. 4.8). Acest lucru poate afecta capacitatea unora dintre pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.7).

Examinarea oftalmologică trebuie efectuată înainte de inițierea terapiei, ulterior după 6 săptămâni și urgent în orice moment în caz de simptome vizuale. Pentru dezlipirea seroasă a retinei, trebuie respectate liniile directe privind modificarea dozei (vezi pct. 4.2).

În timpul desfășurării studiului clinic, nu a existat nicio monitorizare de rutină, incluzând tomografia în coerență optică (OCT), pentru a detecta dezlipirea seroasă asimptomatică a retinei; prin urmare, incidența dezlipirii seroase asimptomatice a retinei în urma administrării de futibatini nu este cunoscută.

Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții care prezintă tulburări oculare medicale semnificative clinic, cum ar fi afecțiuni retiniene, inclusiv, dar fără a se limita la, retinopatia centrală seroasă, degenerescenta maculară/retiniană, retinopatia diabetică și dezlipirea anterioară a retinei.

Xeroftalmie

Futibatinibul poate provoca xeroftalmie (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să folosească emoliente oculare, pentru a preveni sau a trata xeroftalmia, după caz.

Toxicitate embrio-fetală

Pe baza mecanismului de acțiune și a constatărilor din cadrul unui studiu la animale (vezi pct. 5.3), futibatinibul poate cauza efecte dăunătoare asupra fătului atunci când este administrat unei femei gravide. Femeile gravide trebuie să fie sfătuite cu privire la riscul potențial pentru făt. Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Lytgobi și timp de 1 săptămână după finalizarea acestuia; trebuie utilizate metode de tip barieră ca o a doua măsură de contracepție, pentru a evita apariția unei sarcini (vezi pct. 4.6). Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuat un test de sarcină, pentru a exclude eventuala prezență a unei sarcini.

Asocierea cu inhibitori puternici ai CYP3A

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A/, deoarece poate determina creșterea concentrației plasmatice de futibatinib (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Asocierea cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderați ai CYP3A, deoarece poate determina scăderea concentrației plasmatice de futibatinib (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Lactoză

Lytgobi conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Lytgobi conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra futibatinibului

Inhibitori ai CYP3A

Administrările concomitentă de doze repetate de 200 mg de itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A au determinat creșterea C_{max} a futibatinibului cu 51% și a ASC cu 41% după administrarea orală a unei doze unice de 20 mg de futibatinib. Prin urmare, utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A (de exemplu, claritromicină, itraconazol) poate determina creșterea concentrației plasmatice de futibatinib și trebuie evitată. Dacă acest lucru nu este posibil, reduceți doza de futibatinib la următorul nivel inferior al dozei, luând în considerare tolerabilitatea observată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inductori ai CYP3A

Administrarea concomitentă de doze repetate de 600 mg de rifampină, un inhibitor puternic al CYP3A au determinat scăderea C_{max} a futibatinibului cu 53% și a ASC cu 64% după administrarea orală a unei doze unice de 20 mg de futibatinib. Prin urmare, utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderați ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, rifampină) poate reduce concentrația plasmatică de futibatinib și trebuie evitată. Dacă acest lucru nu este posibil, creșteți treptat doza de futibatinib, luând în considerare monitorizarea atentă a tolerabilității (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inhibitori ai gpP

Administrarea concomitentă de doze repetate de 200 mg de chinidină, un inhibitor al gp P, a determinat creșterea futibatinib $C_{\max}$ cu 8% și $ASC_{\inf}$ cu 17% după administrarea orală a unei doze unice de 20 mg futibatinib. Prin urmare, nu este probabil ca administrarea concomitentă de inhibitori ai gp P să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la futibatinib.

Inhibitori ai pompei de protoni

Raporturile mediilor geometrice pentru $C_{\max}$ și ASC ale futibatinibului au fost de 108% și, respectiv, 105%, atunci când se administrează concomitent cu lansoprazol (un inhibitor al pompei de protoni), la subiecți sănătoși, comparativ cu administrarea de futibatinib în monoterapie. Prin urmare, nu este probabil ca administrarea concomitentă de inhibitori ai pompei de protoni să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la futibatinib.

Efectele futibatinibului asupra altor medicamente

Efectul futibatinibului asupra substratului CYP3A

Raporturile mediilor geometrice pentru midazolam (un substrat sensibil al CYP3A) pentru $C_{\max}$ și ASC au fost de 95% și, respectiv, 91%, la administrarea concomitentă cu futibatinib la subiecți sănătoși, comparativ cu administrarea midazolamului în monoterapie. Prin urmare, nu este probabil ca administrarea concomitentă de futibatinib să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la substraturile CYP3A.

Efectul futibatinibului asupra substraturilor gp P

Raporturile mediilor geometrice pentru digoxină (un substrat sensibil al gp P) pentru $C_{\max}$ și $ASC_{\inf}$ au fost de 95% și, respectiv, 100%, atunci când au fost administrate concomitent la subiecți sănătoși cu futibatinib în comparație cu digoxina în monoterapie. Prin urmare, nu este probabil ca administrarea concomitentă de futibatinib să aibă un efect relevant clinic asupra expunerii substraturilor gp P.

Efectul futibatinibului asupra substraturilor BCRP

Raporturile mediilor geometrice pentru rosuvastatină (un substrat sensibil al BCRP) pentru $C_{\max}$ și $ASC_{\inf}$ au fost de 110% și, respectiv, 113%, atunci când au fost administrate concomitent la subiecți sănătoși cu futibatinib comparativ cu rosuvastatina în monoterapie. Prin urmare, nu este probabil ca administrarea concomitentă de futibatinib să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii substraturilor BCRP.

Efectul futibatinibului asupra substraturilor CYP1A2

Studiile *in vitro* indică faptul că futibatinibul are potențialul de a induce CYP1A2. Administrarea concomitentă de futibatinib cu substraturi sensibile ale CYP1A2 (de exemplu, olanzapină, teofilină) poate reduce expunerea la acestea și, prin urmare, poate afecta acțiunea acestora.

Contraceptive hormonale

În prezent nu se cunoaște dacă futibatinibul poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică. Prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să autilizeze în plus o metodă de tip barieră în timpul tratamentului Lytgobi și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză (vezi pct. 4.6).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Trebuie utilizată o metodă contraceptivă eficientă la femeile aflate la vârsta fertilă și la bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă în timpul tratamentului cu Lytgobi și timp de 1 săptămână după încheierea terapiei. Întrucât efectul futibatinib asupra metabolizării și eficacității contraceptivelor nu a fost investigat, trebuie utilizate metode de tip barieră ca o a doua măsură de contracepție, pentru a evita sarcina.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea futibatinibului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice embrio-fetale (vezi pct. 5.3). Lytgobi nu trebuie utilizat în timpul sarcinii,

cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru femei justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă futibatinibul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Lytgobi și timp de 1 săptămână după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele futibatinibului asupra fertilității la om. Nu au fost efectuate studii cu futibatinib privind fertilitatea la animale (vezi pct. 5.3). Pe baza farmacologiei futibatinibului, afectarea fertilității masculine și feminine nu poate fi exclusă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Futibatinibul are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să fie atenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje în cazul în care manifestă oboseală sau tulburări de vedere în timpul tratamentului cu Lytgobi (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost hiperfosfatemie (89,7%), tulburări ale unghiilor (44,1%), constipație (37,2%), alopecie (35,2%), diaree (33,8%), xerostomie (31,0%), fatigabilitate (31,0%), greață (28,3%), xerodermie (27,6%), valori serice crescute ale AST (26,9%), durere abdominală (24,8%), stomatiă (24,8%), vărsături (23,4%), sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (22,8%), artralgie (21,4%) și scădere a apetitului alimentar (20,0%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost obstrucția intestinală (1,4%) și migrena (1,4%).

S-a raportat oprirea definitivă a tratamentului din cauza reacțiilor adverse la 7,6% dintre pacienți; cea mai frecventă reacție adversă care a dus la oprirea administrării dozei a fost stomatita (1,4%), toate celelalte reacții adverse au reprezentat cazuri unice.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 5 sintetizează reacțiile adverse apărute la 145 pacienți tratați din populația cu indicație a studiului TAS-120-101. Durata mediană a expunerii la futibatinib a fost de 8,87 luni (min: 0,5, max: 31,7). Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO). Categoriile de frecvență sunt foarte frecvente ($\geq 1/10$) și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5: Reacții adverse observate la populația cu indicație din studiul TAS-120-101 (N=145) – frecvență raportată în funcție de incidența evenimentelor determinate de tratament

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hiperfosfatemie Scădere a apetitului alimentar Hiponatremie Hipofosfatemie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Disgeuzie
	Frecvente	Migrenă
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Xeroftalmie
	Frecvente	Dezlipire seroasă a retinei ^a
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Stomatită Diaree Greață Constipație Xerostomie

		Vărsături Durere abdominală
	Frecvente	Obstrucție intestinală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară Tulburări ale unghiilor ^b Xerodermie Alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Oboseală
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor hepatice

^a Include dezlipire seroasă a retinei, modificare a culorii epitelului pigmentar retinian, lichid subretinian prezent, corioropatie, edem macular și maculopatie. Vezi mai jos „Dezlipirea seroasă a retinei”.

^b Include toxicitate la nivelul unghiilor, sensibilitate la nivelul patului unghial, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare ale unghiilor, distrofie a unghiilor, hipertrofie a unghiilor, infecție a unghiilor, pigmentare a unghiilor, onicogrie, onicoclație, onicoliză, onicomadeză, onicomicoză și paronichie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hiperfosfatemie

S-a raportat hiperfosfatemie la 89,7% dintre pacienții tratați cu futibatinib și 27,6% pacienți au manifestat evenimente de gradul 3, definite ca o valoare a concentrației serice a fosfatului >7 mg/dl și ≤10 mg/dl, indiferent de simptomele clinice. Durata mediană până la debutul hiperfosfatemiei de orice grad a fost de 6,0 zile (interval: 3,0 până la 117,0 zile).

Niciuna dintre reacții nu a fost de gradul 4 sau 5 ca severitate - gravă și nu a dus la oprirea administrării futibatinibului. A avut loc întreruperea administrării dozei la 18,6% dintre pacienți iar reducerea dozei s-a efectuat la 17,9% dintre pacienți. Hiperfosfatemia a fost abordată terapeutic prin restricționarea fosfatului provenit din alimentație și/sau administrarea tratamentului de reducere a fosfatemiei și/sau modificarea dozei.

Recomandările pentru abordarea hiperfosfatemiei sunt furnizate în secțiunile 4.2 și 4.4.

Dezlipirea seroasă a retinei

Dezlipirea seroasă a retinei a avut loc la 6,2% din pacienții tratați cu futibatinib. Reacțiile au fost toate de gradul 1 sau 2 ca severitate. Întreruperea administrării dozei a avut loc la 2,1% dintre pacienți, iar reducerea dozei s-a efectuat la 2,1% dintre pacienți. Niciuna dintre reacții nu a dus la oprirea tratamentului cu futibatinib. Dezlipirea seroasă a retinei a putut fi, în general, abordată terapeutic.

Recomandările pentru abordarea dezlipirii seroase a retinei sunt furnizate în secțiunile 4.2 și 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații privind supradozajul cu futibatinib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitor de protein-kinază, codul ATC: L01 EN04

Mecanism de acțiune

Semnalezarea receptorilor factorului de creștere a fibroblaștilor constitutivi (FGFR) poate susține proliferarea și supraviețuirea celulelor maligne. Futibatinibul este un inhibitor de tirozin-kinază care inhibă ireversibil FGFR 1, 2, 3 și 4 prin legare covalentă. Futibatinibul a prezentat activitate inhibitorie *in vitro* împotriva mutațiilor de rezistență FGFR2 (N550H, V565I, E566G, K660M).

Efecte farmacodinamice

Fosfatemie

Futibatinibul a crescut concentrația serică a fosfatului ca urmare a inhibării FGFR.

Se recomandă tratament de reducere a fosfatemiei și modificări ale dozei pentru abordarea terapeutică a hiperfosfatemiei: vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8.

Eficacitate și siguranță clinică

TAS-120-101, un studiu multicentric, în regim deschis, cu un singur braț de tratament a evaluat eficacitatea și siguranța futibatinibului la pacienții cu colangiocarcinom intrahepatic avansat local sau metastazat, nerezecabil, tratați anterior. Au fost excluși pacienții cu tratament anterior care țintește FGFR. Populația pentru evaluarea eficacității a inclus 103 pacienți a căror boală a progresat în timpul sau ulterior administrării anterioare a 1 linie de tratament cu gemcitabină și chimioterapie pe bază de platină și care prezentau fuziunea (77,7%) sau rearanjamentul (22,3%) FGFR2, conform determinărilor efectuate pe bază de teste la laboratoare centrale sau locale.

Pacienților li s-a administrat futibatinib pe cale orală o dată pe zi, la o doză de 20 mg, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Criteriul principal pentru evaluarea eficacității urmărit a fost rata de răspuns obiectiv (RRO), stabilită de o comisie independentă de analiză (CIA), conform criteriilor RECIST v1.1, cu durata răspunsului (DR) ca criteriu final de evaluare secundar important.

Vârsta mediană a fost de 58 de ani (interval: 22 până la 79 de ani), 22,3% aveau vârsta ≥ 65 ani, 56,3% erau femei și 49,5% erau de rasă caucaziană. Toți (100%) pacienții au avut un status inițial de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (ECOG) de 0 (46,6%) sau 1 (53,4%). Toți pacienții utilizaseră anterior cel puțin 1 linie de terapie sistemică, 30,1% utilizaseră anterior 2 linii de terapie, iar 23,3% utilizaseră anterior 3 sau mai multe linii de terapie. Toți pacienții utilizaseră anterior tratament pe bază de platină, incluzând 91% dintre pacienți tratați anterior cu gemcitabină/cisplatină.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 6. Timpul median până la răspuns a fost de 2,5 luni (interval 0,7 – 7,4 luni).

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea

	Populația evaluabilă pentru eficacitate (N = 103)
RRG (ÎI 95%) ^a	42% (32, 52)
Răspuns parțial (N)	42% (43)
Durată mediană a răspunsului (luni) (ÎI 95%) ^b	9,7 (7,6, 17,1)
Estimări Kaplan-Meier ale duratei răspunsului (ÎI 95%)	
3 luni	100 (100, 100)
6 luni	85,1 (69,8, 93,1)
9 luni	52,8 (34,2, 68,3)
12 luni	37,0 (18,4, 55,7)

RRG = Răspuns complet + Răspuns parțial

ÎI = Interval de încredere

Notă: Datele provin din CIA conform criteriilor RECIST v1.1, iar răspunsurile complete și parțiale sunt

confirmate.

^aÎ 95% a fost calculat utilizând metoda Clopper–Pearson

^bÎ 95% a fost interpretat pe baza unui Î transformat log-log pentru funcția de supraviețuire.

Pe lângă analiza primară prezentată aici, s-a efectuat o analiză intermediară fără niciun plan de a opri studiul. Rezultatele din ambele analize au fost consecvente. Analiza primară pentru DR a inclus cenzurarea pentru tratament nou împotriva cancerului, boală progresivă sau deces după două sau mai multe evaluări tumorale omise sau la cel puțin 21 zile după oprirea tratamentului.

Pacienți vârstnici

În studiul clinic efectuat cu futibatinib, 22,3% dintre pacienți aveau vârsta de 65 de ani și peste. Nu s-a detectat nicio diferență în ceea ce privește eficacitate între acești pacienți și pacienții cu vârsta <65 ani.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lytgobi la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul colangiocarcinomului. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica futibatinibului a fost evaluată la pacienții cu cancer avansat cărora li s-a administrat doza de 20 mg o dată pe zi, cu excepția cazului în care se specifică altfel.

Futibatinibul prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul de doze de 4 până la 24 mg. Starea de echilibru a fost atinsă după prima doză, cu un raport al mediei geometrice a acumulării de 1,03. Media geometrică a ASC_{se} la starea de echilibru a fost de 790 ng x oră/ml (44,7% gCV) și C_{max,sr} a fost 144 ng/ml (50,3% gCV) la doza recomandată de 20 mg o dată pe zi.

Absorbție

Durată mediană pentru atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) a fost de 2 ore (interval: 1,2 până la 22,8).

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic privind farmacocinetica futibatinibului după administrarea unei mese cu conținut ridicat de grăsimi și calorii (900 de calorii până la 1 000 de calorii, cu aproximativ 50% din conținutul caloric total al mesei din grăsimi) la subiecți sănătoși.

Distribuție

Futibatinibul se leagă în proporție de aproximativ 95% de proteinele plasmatice umane, predominant la albumină și α1-acid glicoproteină. Volumul aparent de distribuție estimat a fost de 66,1 l (17,5%).

Metabolizare

Futibatinibul este metabolizat predominant de CYP3A (40-50%), precum și prin conjugare cu glutation (50-60%) *in vitro*. După administrarea orală a unei doze unice de 20 mg de futibatinib radio-marcant la subiecți adulți sănătoși, fracțiunea principală asociată medicamentului din plasmă a fost futibatinib sub formă nemodificată (59,19% din radioactivitatea totală a probei) [¹⁴C] în studiul privind echilibrarea masei la om, la subiecți adulți sănătoși, urmată de un metabolit inactiv, un conjugat de cisteinil-glicină TAS-06-22952 (la >10% din doză).

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare (t_{1/2}) al futibatinibului a fost de 2,94 (26,5% CV) ore și

clearance-ul aparent mediu (Cl/F) a fost de 19,8 l/oră (23,0%).

Excreție

După administrarea orală a unei doze unice de 20 mg de futibatinib radio-marcant la subiecți bărbați adulți sănătoși, aproximativ 64% din doză a fost recuperată în materiile fecale și 6% în urină. Excreția futibatinibului în formă nemodificată a fost neglijabilă în urină sau materii fecale.

Interacțiuni medicamentoase

Efectul futibatinibului asupra enzimelor CYP

Studiile *in vitro* indică faptul că futibatinibul nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A și nu induce CYP2B6 sau CYP3A4 la concentrații relevante clinic.

Efectul futibatinibului asupra transportorilor de medicamente

Studiile *in vitro* au indicat că futibatinibul nu a inhibat OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 sau MATE2K la concentrații relevante clinic. Futibatinibul este un substrat al gp P și BCRP *in vitro*. Nu se preconizează ca inhibarea BCRP să conducă la modificări relevante din punct de vedere clinic ale expunerii la futibatinib. Inhibarea gp P nu a condus la un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la futibatinib *in vivo* (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește expunerea sistemică la futibatinib (diferență mai mică de 25% a valorilor ASC) pe baza vârstei (18 - 82 ani), sexului, rasei/etniei, greutatei corporale (36 - 152 kg), insuficienței renale ușoară până la moderată sau insuficienței hepatice. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe și al dializei renale în boala renală în stadiu terminal asupra expunerii la futibatinib (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

În comparație cu subiecții cu funcție hepatică normală, expunerea sistemică după administrarea unei doze unice de futibatinib a fost similară la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A), moderată (clasa B-Pugh clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.2).

Relația expunere-răspuns

S-a observat creșterea dependentă de doză a concentrației de fosfat de sânge după administrarea zilnică de futibatinib într-un interval de doze cuprinse între 4 mg și 24 mg.

Nu s-au observat relații expunere-eficacitate semnificative din punct de vedere statistic pentru RRG în intervalul de valori de expunere induse de schema de administrare de futibatinib 20 mg o dată pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doze repetate

Principalele constatări toxicologice în urma administrării de doze repetate de futibatinib la șobolan și câine au fost legate de activitatea farmacologică a futibatinibului ca inhibitor ireversibil al FGFR, incluzând un inhibitor anorganic al fosforului și calciului în plasmă, mineralizarea ectopică la nivelul a diferite organe și țesuturi, leziuni ale osului/cartilagiului la expuneri la futibatinib mai scăzute decât expunerea la om la doza clinică de 20 mg. S-au constatat leziuni corneene numai la șobolan. Aceste efecte au fost reversibile, cu excepția mineralizării ectopice.

Genotoxicitate

Futibatinibul nu a fost mutagen *in vitro* la testul bacterian de mutație inversă (testul Ames). A fost pozitiv la testul aberațiilor cromozomiale *in vitro* pe celule pulmonare de hamster chinezesc cultivate (CHL/IU), dar negativ la testul micronucleilor din măduva osoasă la șobolan și nu a indus deteriorarea ADN-ului la testarea Comet la șobolan. Astfel, în general, futibatinibul nu este genotoxic.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu futibatinib.

Afectarea fertilității

Nu s-au efectuat studii de fertilitate dedicate cu futibatinib. În studiile de toxicitate după doze repetate, administrarea orală de futibatinib nu a determinat nicio manifestare legată de doză la nivelul organelor aparatului reproducător masculin sau feminin, care să indice afectarea fertilității.

Toxicitate asupra dezvoltării neurologice

Administrarea orală de futibatinib la femele de șobolan gestante, în perioada organogenezei a dus la o pierdere de 100% după implantare la doza de 10 mg/kg pe zi (de aproximativ 3,15 ori mai mare decât expunerea la om, pe baza ASC, la doza clinică recomandată). La administrarea dozei de 0,5 mg/kg pe zi (de aproximativ 0,15 ori mai mare decât expunerea la om, pe baza ASC, la doza clinică recomandată), s-au observat reducerea medie a greutății corporale a fătului, o creștere a incidenței malformațiilor scheletice și viscerale, incluzând transpoziții majore ale vaselor de sânge.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Amidon din porumb
Lactoză monohidrat
Laurilsulfat de sodiu
Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Hidroxipropilceluloză (E463)
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)
Macrogoli
Dioxid de titan (E171)

Agent de lucire

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PCTFE laminat, cu suport din folie de aluminiu, cu un comprimat per cavitate. Fiecare blister conține comprimatele filmate necesare pentru un tratament cu durată de 7 zile, sigilate într-un portofel din carton pliabil, în următoarele trei tipuri de ambalaj în funcție de doze:

- doză zilnică de 20 mg: fiecare portofel conține 35 comprimate (5 comprimate o dată pe zi).
- doză zilnică de 16 mg: fiecare portofel conține 28 comprimate (4 comprimate o dată pe zi).

- doză zilnică de 12 mg: fiecare portofel conține 21 comprimate (3 comprimate o dată pe zi).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 iulie 2023
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 02 iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA
MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL
AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța futibatinibului la pacienții adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat, cu fuziuni sau rearanjamente FGFR2, care a progresat după utilizarea anterioară a cel puțin o linie de terapie sistemică, DAPP trebuie să depună rezultatele FOENIX-CCA4 (TAS-120-205), un studiu de fază 2 cu futibatinib efectuat la astfel de pacienți, cu o doză inițială zilnică de 20 mg (Grupul A) și o doză inițială zilnică de 16 mg (Grupul B).	Octombrie 2027

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CARD PORTOFEL PENTRU BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lytgobi 4 mg comprimate filmate
futibatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține futibatinib 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 comprimate
28 comprimate
35 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

doză zilnică de 12 mg
doză zilnică de 16 mg
doză zilnică de 20 mg

Luați trei comprimate o dată pe zi
Luați patru comprimate o dată pe zi
Luați cinci comprimate o dată pe zi

Ziua 1
Ziua 2
Ziua 3
Ziua 4
Ziua 5
Ziua 6
Ziua 7

Împingeți comprimatul spre cealaltă parte.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lytgobi 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lytgobi 4 mg
futibatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Lytgobi 4 mg comprimate filmate futibatinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Lytgobi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lytgobi
3. Cum să luați Lytgobi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lytgobi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lytgobi și pentru ce se utilizează

Lytgobi conține substanța activă futibatinib, care aparține unui grup de medicamente pentru cancer numite inhibitori ai tirozin-kinazei. Blochează acțiunea unei proteine aflate în celulă, numită receptor de factor de creștere fibroblastică (FGFR), care ajută la reglarea creșterii celulelor. Celulele canceroase pot prezenta o formă anormală a acestei proteine. Prin blocarea FGFR, futibatinibul poate preveni dezvoltarea acestor celule canceroase.

Lytgobi este utilizat singur (în monoterapie) pentru tratarea adulților cu cancer de canal biliar (cunoscut și sub denumirea de colangiocarcinom) care s-a răspândit sau nu poate fi eliminat prin intervenție chirurgicală, la pacienții cărora li s-a administrat deja tratament anterior și a căror tumoare are un anumit tip de „FGFR” anormal.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lytgobi

Nu luați Lytgobi dacă sunteți alergic la futibatinib sau la oricare dintre celelalte component ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Lytgobi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- vi s-a spus că aveți concentrații mari de fosfat în sânge (o afecțiune cunoscută sub numele de hiperfosfatemie), pe baza unui rezultat al unei analize de sânge
- probleme de vedere sau la nivelul ochilor, cum ar fi probleme cu retina (straturi sensibile la lumină de țesut nervos, în partea posterioară a ochiului)

Se recomandă examene oftalmologice:

- înainte de începerea tratamentului cu Lytgobi

- la 6 săptămâni ulterior sau în orice moment dacă apar probleme de vedere sau la nivelul ochilor.

Lytgobi poate cauza dezlipirea seroasă a retinei (retina se îndepărtează de poziția normală). Simptomele includ vedere încețoșată, străfulgerări luminoase în câmpul vizual (fotopsie) și forme mici, întunecate, care se deplasează în câmpul vizual (flocoane). Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați orice problemă în legătură cu vederea.

Lytgobi poate cauza concentrații mari de fosfat în sânge și poate duce la acumularea de minerale, cum ar fi calciu, în diferite țesuturi din organism. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie modificări ale regimului alimentar, terapie de reducere a concentrațiilor de fosfa sau modificarea ori oprirea tratamentului cu Lytgobi, dacă este necesar. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați leziuni dureroase pe piele, crampe musculare, amorțeală sau furnicături în jurul gurii sau bății anormale ale inimii.

Lytgobi poate avea efecte dăunătoare asupra fătului. Dacă sunteți femeie la vârsta fertilă sau dacă partenera dumneavoastră este la vârsta fertilă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 1 săptămână după ultima doză de Lytgobi. Deoarece nu se cunoaște dacă Lytgobi scade eficacitatea medicamentelor contraceptive, trebuie utilizate metode de tip barieră, în plus față de medicamentul respectiv, pentru a evita sarcina.

Copii și adolescenți

Lytgobi nu trebuie administrat copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Nu se cunoaște dacă este sigur și eficace la această grupă de vârstă.

Lytgobi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, astfel încât medicul să poată decide dacă tratamentul dumneavoastră trebuie schimbat:

- **itraconazol:** un medicament pentru tratarea infecțiilor fungice
- **claritromicină:** medicament pentru tratarea anumitor infecții
- **rifampicină:** un medicament pentru tratarea tuberculozei sau a anumitor infecții
- **carbamazepină, fenitoină, fenobarbital:** medicamente pentru tratarea epilepsiei
- **efavirenz:** medicament pentru tratarea infecției cu HIV
- **teofilină:** un medicament pentru tratarea problemelor respiratorii
- **olanzapină:** un medicament pentru abordarea terapeutică a simptomelor afecțiunilor mintale

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

• **Sarcina/Contracepția - informații pentru femei**

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Lytgobi, deoarece acest medicament ar putea avea efecte dăunătoare asupra copilului dumneavoastră. Trebuie efectuat un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului și femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 1 săptămână după ultima doză de Lytgobi. Trebuie utilizate metode de tip barieră, ca o a doua formă de contracepție, pentru a evita sarcina. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai potrivite metode de contracepție pentru dumneavoastră.

• **Contracepția - informații pentru bărbați**

Nu trebuie să concepeți un copil în timpul tratamentului cu Lytgobi, deoarece acest medicament poate avea efecte dăunătoare asupra copilului. Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 1 săptămână după ultima doză de Lytgobi.

- **Alăptarea**

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Lytgobi și timp de 1 săptămână după ultima doză. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunoaște dacă Lytgobi poate trece în laptele matern și, prin urmare, ar putea avea efecte dăunătoare asupra copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Lytgobi poate provoca reacții adverse, cum ar fi oboseala sau tulburările de vedere. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă se întâmplă acest lucru.

Lytgobi conține lactoză și sodiu

Acest medicament conține lactoză (se găsește în lapte sau produse lactate). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Lytgobi

Tratamentul cu Lytgobi trebuie inițiat de un medic care are experiență în diagnosticarea și tratamentul cancerului de canal biliar. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de

5 comprimate de Lytgobi 4 mg (20 mg de futibatinib în total), administrate oral, o dată pe zi. Medicul dumneavoastră vă va ajusta doza sau vă va opri tratamentul, dacă este necesar.

Mod de administrare

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar de apă, la aceeași oră în fiecare zi. Lytgobi poate fi luat împreună cu alimente sau între mese. Comprimatele trebuie înghițite întregi, pentru a se asigura faptul că este administrată doza completă.

Durata tratamentului

Luați Lytgobi atât timp cât este prescris de medic.

Dacă luați mai mult Lytgobi decât trebuie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă ați luat mai mult Lytgobi decât trebuie.

Dacă uitați să luați Lytgobi

- Dacă omiteți o doză de Lytgobi timp de 12 ore sau mai puțin, luați doza omisă imediat ce vă amintiți.
- Dacă omiteți o doză de Lytgobi mai mult de 12 ore, nu mai luați doza omisă. Luați următoarea dumneavoastră doză, la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă de Lytgobi dacă aveți vărsături. Luați următoarea doză, la ora obișnuită programată.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Lytgobi

Nu încetați să luați Lytgobi fără a discuta despre acest lucru cu medicul dumneavoastră, deoarece oprirea tratamentului ar putea reduce succesul terapiei.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apare vreuna dintre următoarele reacții adverse grave de mai jos, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Aceste reacții adverse prezentate mai jos sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).

- Migrenă
- Obstrucție intestinală

Alte reacții adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Aceste reacții adverse pot apărea cu următoarele frecvențe:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- concentrații mari sau mici de fosfat observate la analizele de sânge
- concentrații mici de sodiu observate la analizele de sânge
- separare a unghiilor de patul unghial, afectare a formării unghiei, schimbare a culorii unghiilor
- constipație
- diaree
- uscăciune a gurii
- vărsături
- durere abdominală
- cădere a părului (alopecie)
- senzație de oboseală sau slăbiciune
- uscăciune a pielii
- concentrații mari ale enzimelor hepatice, observate la analizele de sânge
- greață
- inflamare a mucoasei de la nivelul gurii (stomatită)
- scădere a poftei de mâncare
- uscăciune a ochilor
- înroșire, umflare, exfoliere sau sensibilitate, în principal la nivelul mâinilor sau picioarelor (sindromul „mână-picior”)
- modificări ale percepției gustului
- dureri musculare
- durere articulară

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Probleme la nivelul ochilor, incluzând inflamare a ochilor sau a corneei (partea din față a ochiului), vedere încețoșată, apariția bruscă a unor forme mici, închise la culoare, care se deplasează în câmpul vizual (flocoane) și a unor străfulgerări luminoase în câmpul vizual (fotopsie).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lytgobi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de

expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lytgobi

- Substanța activă este futibatinib.
Fiecare comprimat filmat conține futibatinib 4 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: amidon de porumb, crospovidonă, hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, manitol, celuloză microcristalină și laurilsulfat de sodiu (vezi pct. 2, „Lytgobi conține lactoză și sodiu”)
Filmul comprimatului: hipromeloză, macrogoli și dioxid de titan
Agent de lucire: stearat de magneziu

Cum arată Lytgobi și conținutul ambalajului

Lytgobi 4 mg este furnizat sub formă de comprimate filmate, marcate pe o față cu „4 MG” și cu „FBN” pe cealaltă față.

Comprimatele Lytgobi sunt ambalate într-un blister card, sigilat într-un portofel pliabil, care conține numărul de comprimate necesar pentru 7 zile de tratament, după cum urmează:

- doză zilnică de 20 mg: fiecare portofel conține 35 comprimate (5 comprimate o dată pe zi).
- doză zilnică de 16 mg: fiecare portofel conține 28 comprimate (4 comprimate o dată pe zi).
- doză zilnică de 12 mg: fiecare portofel conține 21 comprimate (3 comprimate o dată pe zi).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.