

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Lytgobi 4 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 4 mg futibatínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Okrúhla (6 mm), biela filmom obalená tableta s vyrazeným nápisom „4MG“ na jednej strane a „FBN“ na opačnej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Monoterapia liekom Lytgobi je indikovaná dospelým pacientom na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického cholangiokarcinómu s fúziou alebo zmenou usporiadania receptora 2 fibroblastového rastového faktora (FGFR2) s progresiou po najmenej jednej predchádzajúcej línii systémovej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Lytgobi má začať lekár so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou pacientov s nádormi žľazových ciest.

Prítomnosť fúzií alebo zmien usporiadania génu FGFR2 sa má pred začatím liečby liekom Lytgobi potvrdiť vhodným diagnostickým testom.

Dávkovanie

Odporúčaná počiatočná dávka je 20 mg futibatínu užívaná perorálne jedenkrát denne.

Ak sa užitie dávky futibatínu oneskorí o viac ako 12 hodín alebo ak po užití dávky dôjde k vracaniu, náhradná dávka sa nemá užiť a v liečbe sa má pokračovať od najbližšej plánovanej dávky.

V liečbe sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

U všetkých pacientov sa v rámci liečby hyperfosfatémie odporúčajú obmedzenia stravy, ktoré znižujú príjem fosfátov. Liečba na zníženie hladiny fosfátov sa má začať, keď je hladina fosfátov v sére $\geq 5,5$ mg/dl. Ak je hladina fosfátov v sére > 7 mg/dl, dávka futibatínu sa má upraviť na základe trvania a závažnosti hyperfosfatémie (pozri tabuľku č. 2). Dlhodobá hyperfosfatémia môže spôsobiť mineralizáciu mäkkého tkaniva vrátane kalcifikácie kože, kalcifikácie ciev a kalcifikácie myokardu

(pozri časť 4.4).

Ak sa liečba liekom Lytgobi zastaví alebo hladina fosfátov v sére klesne pod normálny rozsah, liečba na zníženie hladiny fosfátov a diéta sa musia prerušiť. Môže sa prejavovať hypofosfatémia v podobe zmätenosti, záchvatov, fokálnych neurologických nálezov, srdcového zlyhávania, respiračného zlyhania, svalovej slabosti, rabdomyolýzy a hemolytickej anémie.

Úprava dávky z dôvodu liekovej interakcie

Súbežné užívanie futibatínu so silnými inhibítormi CYP3A

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu futibatínu so silnými inhibítormi CYP3A4, ako je itraconazol (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak to nie je možné, na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti sa má zvážiť zníženie dávky futibatínu o jednu veľkosť.

Súbežné užívanie futibatínu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu futibatínu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4, ako je rifampicín (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak to nie je možné, na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti sa má zvážiť postupné zvýšenie dávky futibatínu.

Opatrenia pri toxicitách

V rámci opatrení pri toxicitách je potrebné zvážiť úpravy dávok alebo prerušenie užívania dávok. Odporúčané veľkosti znížených dávok sú uvedené v tabuľke č. 1.

Tabuľka č. 1: Odporúčané veľkosti znížených dávok futibatínu

Dávka	Veľkosti znížených dávok	
20 mg užívaných perorálne jedenkrát denne	Prvá	Druhá
	16 mg užívaných perorálne jedenkrát denne	12 mg užívaných perorálne jedenkrát denne

Ak pacient nedokáže znášať dávku 12 mg futibatínu jedenkrát denne, liečba sa má natrvalo prerušiť.

Úpravy dávok pri hyperfosfatémii sú uvedené v tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2: Úpravy dávok pri hyperfosfatémii

Nežiaduca reakcia	Úprava dávky futibatínu
Hladina fosfátov v sére $\geq 5,5$ mg/dl – ≤ 7 mg/dl	• Začnite liečbu na zníženie hladiny fosfátov a každý týždeň sledujte fosfáty v sére. • Futibatín sa má naďalej podávať v aktuálnej dávke.
Hladina fosfátov v sére > 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	• Začnite/zintenzívňte liečbu na zníženie hladiny fosfátov a každý týždeň sledujte fosfáty v sére A • Znížte dávku futibatínu o jednu veľkosť. – Ak hladina fosfátov v sére klesne na $\leq 7,0$ mg/dl do 2 týždňov po znížení dávky, pokračujte s touto zníženou dávkou. – Ak hladina fosfátov v sére nie je v priebehu 2 týždňov $\leq 7,0$ mg/dl, ďalej znížte dávku futibatínu o jednu veľkosť. – Ak hladina fosfátov v sére nie je v priebehu 2 týždňov po druhom znížení dávky $\leq 7,0$ mg/dl, pozastavte podávanie futibatínu, kým hladina fosfátov v sére nebude $\leq 7,0$ mg/dl, a potom pokračujte v užívaní dávky na úrovni pred pozastavením.
Hladina fosfátov v sére > 10 mg/dl	• Začnite/zintenzívňte liečbu na zníženie hladiny fosfátov a každý týždeň sledujte fosfáty v sére A • Pozastavte podávanie futibatínu, kým hladina fosfátov nie je $\leq 7,0$ mg/dl, a potom pokračujte v užívaní futibatínu v dávke

	zníženej o jednu veľkosť. Ak hladina fosfátov v sére v priebehu 2 týždňov po 2 zníženíach dávky nie je $\leq 7,0$ mg/dl, natrvalo prerušte užívanie futibatinibu.
--	---

Úpravy dávok pri seróznom odlupovaní sietnice sú uvedené v tabuľke č. 3.

Tabuľka č 3: Úpravy dávok pri seróznom odlupovaní sietnice

Nežiaduca reakcia	Úprava dávky futibatinibu
Asymptomatická	Pokračujte v užívaní futibatinibu v aktuálnej dávke. Má sa vykonávať monitorovanie, ako je opísané v časti 4.4.
Stredne závažný pokles zrakovéj ostrosti (najlepšia korigovaná zraková ostrosť 20/40 alebo lepšia alebo zhoršenie zraku o ≤ 3 riadky oproti východiskovému stavu) obmedzujúci dôležité každodenné činnosti	- Vysaďte futibatinib. Ak sa pri následnom vyšetrení stav zlepší, má sa pokračovať v užívaní futibatinibu v dávke zníženej o jednu veľkosť. - Ak sa príznaky objavujú znovu, ak pretrvávajú alebo ak sa stav pri vyšetrení nezlepší, má sa zvážiť trvalé ukončenie liečby futibatinibom na základe klinického stavu.
Značný pokles zrakovéj ostrosti (najlepšia korigovaná zraková ostrosť horšia ako 20/40 alebo zhoršenie zraku o > 3 riadky oproti východiskovému stavu na 20/200) obmedzujúci každodenné činnosti	- Vysaďte futibatinib až do vyriešenia. Ak sa pri následnom vyšetrení stav zlepší, môže sa pokračovať v užívaní futibatinibu v dávke zníženej o 2 veľkosti. - Ak sa príznaky objavujú znovu, ak pretrvávajú alebo ak sa stav pri vyšetrení nezlepší, má sa zvážiť trvalé ukončenie liečby futibatinibom na základe klinického stavu.
Zraková ostrosť horšia ako 20/200 v postihnutom oku obmedzujúca každodenné činnosti	Na základe klinického stavu sa má zvážiť trvalé prerušenie liečby futibatinibom.

Úpravy dávok pri ďalších nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľke č. 4.

Tabuľka č. 4: Úpravy dávok pri ďalších nežiaducich reakciách

Ďalšie nežiaduce reakcie	Stupeň 3 ^a	- Vysaďte futibatinib, až kým sa toxicita nezníži na stupeň 1 alebo východiskovú hodnotu, potom pokračujte v užívaní futibatinibu: - v dávke užíwanej pred vysadením v prípade hematologických toxicít, ktoré sa znížili do 1 týždňa, - v nasledujúcej nižšej dávke v prípade ostatných nežiaducich reakcií.
	Stupeň 4 ^a	Natrvalo vysaďte futibatinib.

^a Závažnosť definovaná podľa spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti ústavu National Cancer Institute (NCI CTCAE, verzia 4.03).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je nutná žiadna špecifická úprava dávky (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CLcr] 30 – 89 ml/min odhadom podľa Cockcrofta-Gaulta) sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min) ani u pacientov v

konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí dostávajú prerušovanú hemodialýzu, a preto nie je možné dať žiadne odporúčania na dávkovanie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pri podávaní futibatínu pacientom s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha), stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene však nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť futibatínu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek Lytgobi je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú užívať s jedlom alebo bez jedla každý deň približne v rovnakom čase. Tablety sa majú prehltnúť celé, aby sa zabezpečilo podanie celej dávky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hyperfosfatémia

Hyperfosfatémia je farmakodynamický účinok, ktorý sa očakáva pri podávaní futibatínu (pozri časť 5.1). Dlhodobá hyperfosfatémia môže spôsobiť mineralizáciu mäkkého tkaniva vrátane kalcifikácie kože, kalcifikácie ciev a kalcifikácie myokardu, anémie, hyperparatyreózy a hypokalcémie, ktorá môže spôsobiť svalové kŕče, predĺženie intervalu QT a arytmie (pozri časť 4.2).

Odporúčania týkajúce sa opatrení pri hyperfosfatémii zahŕňajú obmedzenie fosfátov v strave, podávanie liečby na zníženie hladiny fosfátov a úpravu dávok v prípade potreby (pozri časť 4.2). Liečbu na zníženie hladiny fosfátov užívalo 83,4 % pacientov počas liečby futibatínom (pozri časť 4.8).

Serózne odlupovanie sietnice

Futibatín môže spôsobiť serózne odlupovanie sietnice, ktoré sa môže prejavovať príznakmi, ako sú rozmazané videnie, zrakové zákalčeky alebo fotopsia (pozri časť 4.8). Môže to mať stredne závažný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.7).

Oftalmologické vyšetrenie sa má vykonať pred začatím liečby, po 6 týždňoch a kedykoľvek v prípade zrakových príznakov ako núdzové vyšetrenie. Pri reakciách vo forme serózneho odlupovania sietnice je potrebné dodržiavať pokyny týkajúce sa úpravy dávok (pozri časť 4.2).

Počas vykonávania klinickej štúdie nebolo vykonané žiadne pravidelné monitorovanie vrátane optickej koherentnej tomografie (OCT) na zistenie asymptomatického serózneho odlupovania sietnice, preto výskyt asymptomatického serózneho odlupovania sietnice pri užívaní futibatínu nie je známy.

Je potrebné postupovať opatrne u pacientov, ktorí majú klinicky významné zdravotné poruchy oka, ako sú poruchy sietnice, vrátane najmä centrálnej seróznej retinopatie, degenerácie makuly/sietnice, diabetickej retinopatie a odlúpenia sietnice v minulosti.

Suché oko

Futibatín môže spôsobiť suché oko (pozri časť 4.8). Pacienti majú podľa potreby používať očné demulgens na prevenciu alebo liečbu suchého oka.

Embryo-fetálna toxicita

Na základe mechanizmu účinku a nálezov zo štúdie na zvieratách (pozri časť 5.3) futibatinib môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Gravidné ženy majú byť poučené o možnom riziku pre plod. Ženy vo fertilnom veku a muži s partnerkami vo fertilnom veku majú počas liečby liekom Lytgobi až do najmenej 1 týždňa po dokončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Na zabránenie gravidite sa ako druhá forma antikoncepcie majú použiť bariérové metódy (pozri časť 4.6). Tehotenský test sa má vykonať pred začatím liečby, aby sa vylúčila gravidita.

Kombinácia so silnými inhibítormi CYP3A

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A, pretože to môže zvýšiť koncentráciu futibatinibu v plazme (pozri časti 4.2 a 4.5).

Kombinácia so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silných alebo stredne silných induktorov CYP3A, pretože to môže znížiť koncentráciu futibatinibu v plazme (pozri časti 4.2 a 4.5).

Laktóza

Liek Lytgobi obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými ťažkosťami, ako sú intolerancia galaktózy, úplná deficiencia laktázy alebo glukózo-galaktózová malabsorpcia, nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na futibatinib

Inhibítory CYP3A

Súbežné podávanie viacerých dávok 200 mg itrakonazolu, silného inhibítora CYP3A, viedlo k zvýšeniu hodnoty C_{max} o 51 % a hodnoty AUC o 41 % po jednej perorálnej dávke 20 mg futibatinibu. Súbežné užívanie silných inhibítorov CYP3A (napr. klaritromycínu, itrakonazolu) preto môže zvýšiť koncentráciu futibatinibu v plazme a je potrebné sa mu vyhnúť. Ak to nie je možné, má sa zvážiť zníženie dávky futibatinibu o jednu veľkosť na základe pozorovanej znášanlivosti (pozri časti 4.2 a 4.4).

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie viacerých dávok 600 mg rifampicínu, silného induktora CYP3A, viedlo k zníženiu hodnoty C_{max} o 53 % a hodnoty AUC o 64 % po jednej perorálnej dávke 20 mg futibatinibu. Súbežné užívanie silných alebo stredne silných induktorov CYP3A (napr. karbamazepínu, fenytoínu, fenobarbitalu, efavirenzu, rifampicínu) preto môže znížiť koncentráciu futibatinibu v plazme a je potrebné sa mu vyhnúť. Ak to nie je možné, na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti sa má zvážiť postupné zvýšenie dávky futibatinibu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Inhibítory P-gp

Súbežné podávanie viacerých dávok 200 mg chinidínu, inhibítora P-gp, viedlo k zvýšeniu hodnôt futibatinibu C_{max} o 8 % a AUC_{inf} o 17 % po jednej perorálnej dávke 20 mg futibatinibu. Súbežné podávanie inhibítorov P-gp preto pravdepodobne nebude mať klinicky relevantný účinok na expozíciu futibatinibu.

Inhibítory protónovej pumpy

Pomery geometrických priemerov boli 108 % pre C_{max} a 105 % pre AUC futibatinibu pri súbežnom podávaní zdravým účastníkom s lanzoprazolom (inhibitor protónovej pumpy) v porovnaní so samotným futibatinibom. Súbežné podávanie inhibítorov protónovej pumpy preto pravdepodobne nebude mať klinicky relevantný účinok na expozíciu futibatinibu.

Účinky futibatínu na iné lieky

Účinok futibatínu na substrát CYP3A

Pomery geometrických priemerov boli 95 % pre $C_{\max}$ a 91 % pre AUC midazolamu (substrát citlivý na CYP3A) pri súbežnom podávaní zdravým účastníkom s futibatínom v porovnaní so samotným midazolamom. Súbežné podávanie futibatínu preto pravdepodobne nebude mať klinicky relevantný účinok na expozíciu substrátom CYP3A.

Účinok futibatínu na substráty P-gp

Pomery geometrických priemerov boli 95 % pre $C_{\max}$ a 100 % pre $AUC_{\inf}$ digoxínu (citlivý substrát P-gp) pri jeho súbežnom podávaní s futibatínom v porovnaní so samotným digoxínom zdravým účastníkom. Súbežné podávanie futibatínu preto pravdepodobne nebude mať klinicky relevantný účinok na expozíciu substrátom P-gp.

Účinok futibatínu na substráty BCRP

Pomery geometrických priemerov boli 110 % pre $C_{\max}$ a 113 % pre $AUC_{\inf}$ rosuvastatínu (citlivý substrát BCRP) pri jeho súbežnom podávaní s futibatínom v porovnaní so samotným rosuvastatínom zdravým účastníkom. Súbežné podávanie futibatínu preto pravdepodobne nebude mať klinicky relevantný účinok na expozíciu substrátom BCRP.

Účinok futibatínu na substráty CYP1A2

Štúdie *in vitro* ukazujú, že futibatín má potenciál indukovať CYP1A2. Súbežné podávanie futibatínu so substrátmi citlivými na CYP1A2 (napr. olanzapín, teofylín) môže znížiť ich expozíciu, a preto môže ovplyvniť ich aktivitu.

Hormonálna antikoncepcia

V súčasnosti nie je známe, či futibatín môže znížiť účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie. Preto majú ženy užívajúce systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu počas liečby liekom Lytgobi a najmenej 1 týždeň po poslednej dávke používať aj bariérovú metódu (pozri časť 4.6).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku a muži s partnerkami vo fertilnom veku majú počas liečby liekom Lytgobi a najmenej 1 týždeň po dokončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Keďže účinok futibatínu na metabolizmus a účinnosť antikoncepcie sa neskúmali, majú sa používať bariérové metódy ako druhá forma antikoncepcie, aby sa zabránilo gravidite.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití futibatínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryo-fetálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Liek Lytgobi sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos pre ženy neodôvodňuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa futibatín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby liekom Lytgobi a v priebehu 1 týždňa po poslednej dávke ukončená.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku futibatínu na fertilitu u ľudí. Neboli vykonané štúdie futibatínu zamerané na fertilitu u zvierat (pozri časť 5.3). Na základe farmakológie futibatínu nemožno vylúčiť narušenie mužskej a ženskej fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Futibatín má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné

poučiť, aby boli opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov v prípade, že sa u nich počas liečby liekom Lytgobi vyskytne únava alebo poruchy zraku (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie (≥ 20 %) nežiaduce reakcie boli hyperfosfatémia (89,7 %), poruchy nechťov (44,1 %), zápcha (37,2 %), alopecia (35,2 %), hnačka (33,8 %), sucho v ústach (31,0 %), únava (31,0 %), nevoľnosť (28,3 %), suchá koža (27,6 %), zvýšená hladina AST (26,9 %), bolesť brucha (24,8 %), stomatitída (24,8 %), vracanie (23,4 %), syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (22,8 %), artralgia (21,4 %) a znížená chuť do jedla (20,0 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli črevná obštrukcia (1,4 %) a migréna (1,4 %).

Trvalé prerušenie liečby z dôvodu nežiaducich reakcií bolo hlásené u 7,6 % pacientov. Najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k prerušeniu liečby, bola stomatitída (1,4 %). Všetky ostatné nežiaduce reakcie mali len jeden výskyt.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke č. 5 sú zhrnuté nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u 145 pacientov liečených v indikovanej populácii štúdie TAS-120-101. Medián trvania expozície futibatínu bol 8,87 mesiaca (min.: 0,5; max.: 31,7). Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov (SOC) MedDRA. Kategórie frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 5: Nežiaduce reakcie pozorované v indikovanej populácii štúdie TAS-120-101 (N = 145) – frekvencia hlásená podľa výskytu udalostí, ktoré sa objavili počas liečby

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hyperfosfatémia Znížená chuť do jedla Hyponatrémia Hypofosfatémia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia
	Časté	Migréna
Poruchy oka	Veľmi časté	Suché oko
	Časté	Serózne odlupovanie sietnice ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Stomatitída Hnačka Nevoľnosť Zápcha Sucho v ústach Vracanie Bolesť brucha
	Časté	Črevné obštrukcie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie Poruchy nechťov ^b Suchá koža Alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Myalgia Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz

^a Zahŕňa serózne odlupovanie sietnice, odlupovanie sietnicového pigmentovaného epitelu, subretinálnu tekutinu,

chorioretinopatiu, makulárny edém a makulopatiu. Pozrite si časť „Serózne odlupovanie sietnice“ nižšie.
^b Zahŕňa toxicitu nechťov, citlivosť nechťových lôžok, poruchu nechťov, zmenu sfarbenia nechťov, dystrofiu nechťov, hypertrofiu nechťov, infekciu nechťov, pigmentáciu nechťov, onychalgiu, onychoklazu, onycholýzu, onychomadézu, onychomykózu a paronychiu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hyperfosfatémia

Hyperfosfatémia bola hlásená u 89,7 % pacientov liečených futibatinibom a u 27,6 % pacientov sa vyskytli udalosti 3. stupňa definované ako hladina fosfátu v sére $> 7 \text{ mg/dl}$ a $\leq 10 \text{ mg/dl}$ bez ohľadu na klinické príznaky. Medián času do nástupu hyperfosfatémie akéhokoľvek stupňa bol 6 dní (rozsah: 3 až 117 dní).

Žiadna z reakcií nebola 4. ani 5. stupňa závažnosti, závažná ani neviedla k prerušeniu liečby futibatinibom. K prerušeniu užívania dávky došlo u 18,6 % pacientov a k zníženiu dávky u 17,9 % pacientov. Hyperfosfatémia bola zvládnuteľná obmedzením fosfátov v strave a/alebo podávaním liečby na zníženie hladiny fosfátov a/alebo úpravou dávky.

Odporúčania týkajúce sa opatrení pri hyperfosfatémii sú uvedené v častiach 4.2 a 4.4.

Serózne odlupovanie sietnice

Serózne odlupovanie sietnice sa vyskytlo u 6,2 % pacientov liečených futibatinibom. Všetky reakcie boli 1. alebo 2. stupňa závažnosti. K prerušeniu užívania dávky došlo u 2,1 % pacientov a k zníženiu dávky u 2,1 % pacientov. Žiadna z reakcií neviedla k prerušeniu liečby futibatinibom. Serózne odlupovanie sietnice bolo vo všeobecnosti zvládnuteľné.

Odporúčania týkajúce sa opatrení pri seróznom odlupovaní sietnice sú uvedené v častiach 4.2 a 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o predávkovaní futibatinibom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01 EN04

Mechanizmus účinku

Konštitutívna signalizácia receptorov fibroblastového rastového faktora (FGFR) môže podporiť proliferáciu a prežívanie malígnych buniek. Futibatinib je inhibítor tyrozínkinázy, ktorý nevratne inhibuje FGFR 1, 2, 3 a 4 prostredníctvom kovalentnej väzby. Futibatinib vykazoval *in vitro* inhibičnú aktivitu proti mutáciám rezistencie na FGFR2 (N550H, V565I, E566G, K660M).

Farmakodynamické účinky

Hladina fosfátov v sére

Futibatinib zvýšil hladinu fosfátov v sére v dôsledku inhibície FGFR. Na liečbu hyperfosfatémie sa odporúča liečba na zníženie hladiny fosfátov a úpravy dávok. Pozrite si časti 4.2, 4.4 a 4.8.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

TAS-120-101 je multicentrická, nezaslepená štúdia s jedným ramenom na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti futibatínu u predtým liečených pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým intrahepatickým cholangiokarcinómom. Pacienti s predchádzajúcou liečbou zameranou na FGFR boli vylúčení. Populácia na hodnotenie účinnosti pozostáva zo 103 pacientov, u ktorých došlo k progresii počas najmenej 1 predchádzajúcej chemoterapie na báze gemcitabínu a platiny alebo po nej a ktorí mali fúziu (77,7 %) alebo zmenu usporiadania (22,3 %) FGFR2 stanovenú testami vykonanými v centrálnych alebo miestnych laboratóriách.

Pacienti dostávali futibatín perorálne jedenkrát denne v dávke 20 mg až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity. Primárnou mierou výsledkov účinnosti bola miera objektívnej odpovede (ORR) stanovená nezávislým kontrolným výborom (IRC) podľa kritérií RECIST v. 1.1 s dĺžkou trvania odpovede (DoR) ako kľúčovým sekundárnym ukazovateľom.

Medián veku bol 58 rokov (rozsah: 22 až 79 rokov), 22,3 % účastníkov bolo vo veku ≥ 65 rokov, 56,3 % bolo žien, 49,5 % bolo belochov. Všetci (100 %) pacienti mali východiskové skóre výkonnosti podľa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 (46,6 %) alebo 1 (53,4 %). Všetci pacienti absolvovali najmenej 1 predchádzajúcu líniu systémovej liečby, 30,1 % absolvovalo 2 predchádzajúce línie liečby a 23,3 % absolvovalo najmenej 3 predchádzajúce línie liečby. Všetci pacienti užívali v minulosti liečbu na báze platiny vrátane 91 % s liečbou gemcitabínom/cisplatinou v minulosti.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke č. 6. Medián dĺžky času po odpovedi bol 2,5 mesiaca (rozsah 0,7 – 7,4 mesiaca).

Tabuľka č 6: Výsledky účinnosti

	Populácia hodnotiteľná z hľadiska účinnosti (N = 103)
ORR (95 % IS) ^a	42 % (32; 52)
Čiastočná odpoveď (N)	42 % (43)
Medián dĺžky trvania odpovede (mesiace) (95 % IS) ^b	9,7 (7,6; 17,1)
Odhady dĺžky trvania odpovede podľa Kaplana-Meiera (95 % IS)	
3 mesiace	100 (100; 100)
6 mesiacov	85,1 (69,8; 93,1)
9 mesiacov	52,8 (34,2; 68,3)
12 mesiacov	37,0 (18,4; 55,7)

ORR = úplná odpoveď + čiastočná odpoveď

IS = interval spoľahlivosti

Poznámka: Údaje poskytl IRC podľa RECIST v. 1.1 a úplné a čiastočné odpovede sú potvrdené.

^a95 % IS sa vypočítal pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.

^b95 % IS bol vytvorený na základe logaritmickkej transformácie IS pre funkciu prežitia.

Okrem tu uvedenej primárnej analýzy bola vykonaná aj predbežná analýza bez plánov ukončiť klinické skúšanie. Výsledky z oboch analýz boli konzistentné. Primárna analýza pre DoR zahŕňala cenzurovanie pre novú protinádorovú liečbu, progresívne ochorenie alebo smrť po dvoch alebo viacerých chýbajúcich hodnoteniach nádoru alebo najneskôr 21 dní po vysadení liečby.

Starší pacienti

V klinickej štúdii futibatínu bolo 22,3 % pacientov vo veku 65 rokov a starších. Pri porovnaní týchto pacientov s pacientmi vo veku < 65 rokov sa nezistil žiadny rozdiel v účinnosti.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Lytgobi vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s liečbou cholangiokarcinómu. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Registrowanie s tzv. podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika futibatinibu sa hodnotila u pacientov s pokročilým karcinómom pri podávaní dávky 20 mg jedenkrát denne, pokiaľ nie je uvedené inak.

Futibatinib vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozsahu dávok od 4 do 24 mg. Ustálený stav sa dosiahol po prvej dávke s geometrickým priemerom pomeru akumulácie 1,03. Geometrický priemer hodnoty AUC_{ss} v ustálenom stave bol 790 ng·h/ml (44,7 % gCV) a hodnoty $C_{max,ss}$ 144 ng/ml (50,3 % gCV) pri odporúčanej dávke 20 mg jedenkrát denne.

Absorpcia

Medián času po dosiahnutí maximálnej koncentrácie v plazme (t_{max}) bol 2 hodiny (rozsah: 1,2 až 22,8).

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike futibatinibu po podaní jedla s vysokým obsahom tuku a kalórií (900 kalórií až 1 000 kalórií, pričom približne 50 % celkového kalorického obsahu v jedle bolo z tuku) zdravým účastníkom.

Distribúcia

Futibatinib sa približne z 95 % viaže na proteíny ľudskej plazmy, najmä na albumín a α 1-kyslý glykoproteín. Odhadovaný zjavný distribučný objem bol 66,1 l (17,5 %).

Biotransformácia

Futibatinib sa prevažne metabolizuje prostredníctvom CYP3A (40 – 50 %), ako aj konjugáciou s glutatiónom (50 – 60 %) *in vitro*. Po perorálnom podaní jednej 20 mg rádioaktívne značenej dávky futibatinibu zdravým dospelým mužom bol hlavnou zložkou v plazme súvisiacou s liekom nezmenený futibatinib (59,19 % celkovej rádioaktivity vzorky) v štúdií hmotnostnej bilancie [^{14}C] u zdravých dospelých mužov, po ktorom nasledoval jeden neaktívny metabolit, konjugát cysteýnylglycínu TAS-06-22952 (> 10 % dávky).

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) futibatinibu bol 2,94 (26,5 % CV) hodiny a geometrický priemer zjavného klírensu (CL/F) bol 19,8 l/h (23,0 %).

Vylučovanie

Po jednej perorálnej dávke 20 mg rádioaktívne značeného futibatinibu zdravým dospelým mužom sa približne 64 % dávky vylúčilo v stolici a 6 % v moči. Vylučovanie futibatinibu v moči aj stolici v nezmenenej forme bolo zanedbateľné.

Liekové interakcie

Účinok futibatinibu na enzýmy CYP

Štúdie *in vitro* ukazujú, že futibatinib neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A a neindukuje CYP2B6 ani CYP3A4 v klinicky relevantných koncentráciách.

Účinok futibatinibu na transportéry liekov

Štúdie *in vitro* ukázali, že futibatinib neinhiboval OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ani MATE2K v klinicky relevantných koncentráciách. Futibatinib je substrátom P-gp a BCRP *in vitro*. Neočakáva sa, že by inhibícia BCRP viedla ku klinicky relevantným zmenám v expozícii futibatinibu. Inhibícia P-gp nevedla ku klinicky relevantnému účinku na expozíciu futibatinibu *in vivo* (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v systémovej expozícii (menej ako 25 % rozdiel v AUC) futibatínu na základe veku (18 – 82 rokov), pohlavia, rasy/etnickej príslušnosti, telesnej hmotnosti (36 – 152 kg), miernej až stredne závažnej poruchy funkcie obličiek alebo poruchy funkcie pečene. Účinok závažnej poruchy funkcie obličiek a obličkovej dialýzy pri konečnom štádiu ochorenia obličiek na expozíciu futibatínu nie je známy (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

V porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene bola systémová expozícia po jednej dávke futibatínu podobná u účastníkov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha), stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Vzťahy expozície a účinnosti

Zvýšenie hladín fosfátov v krvi v závislosti od dávky sa pozorovalo po užívaní dávok v rozsahu 4 mg až 24 mg futibatínu jedenkrát denne.

Neboli pozorované žiadne štatisticky významné vzťahy expozície a účinnosti pre ORR v rámci rozsahu expozície vzniknutého pri dávkovacej schéme 20 mg futibatínu jedenkrát denne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanej dávke

Hlavné toxikologické nálezy po opakovanom podávaní dávky futibatínu potkanom aj psom súviseli s farmakologickou aktivitou futibatínu ako nevratného inhibítora FGFR, a to vrátane zvýšenej hladiny anorganického fosforu a vápnika v plazme, ektopickej mineralizácie v rôznych orgánoch a tkanivách a lézií v kostiach/chrupke pri expozíciách futibatínu nižších ako expozícia u ľudí pri klinickej dávke 20 mg. Lézie rohovky sa zistili iba u potkanov. Tieto účinky boli reverzibilné s výnimkou ektopickej mineralizácie.

Genotoxicita

Futibatín nebol mutagénny *in vitro* v teste bakteriálnej reverznej mutácie (Ames). Bol pozitívny v teste chromozómovej aberácie *in vitro* v kultivovaných pľúcnych bunkách čínskeho škrečka (CHL/IU), ale negatívny v mikrojadrovom teste kostnej drene potkanov a nevyvolával poškodenie DNA v kométovej teste u potkanov. Preto je futibatín celkovo negenotoxický.

Karcinogenita

Neuskutočnili sa štúdie futibatínu zamerané na karcinogenitu.

Porucha fertility

Neuskutočnili sa špecializované štúdie futibatínu zamerané na fertilitu. V štúdiách zameraných na toxicitu pri opakovanej dávke perorálne podávanie futibatínu nevedlo k nálezom súvisiacim s dávkou, ktoré by mohli viesť k narušeniu fertility samčích alebo samičích reprodukčných orgánov.

Vývinová toxicita

Perorálne podávanie futibatínu gravidným potkanom počas obdobia organogenézy malo za následok 100 % stratu po implantácii pri dávke 10 mg/kg denne (približne 3,15-násobok expozície u ľudí podľa AUC pri odporúčanej klinickej dávke). Pri dávke 0,5 mg/kg denne (približne 0,15-násobok expozície u ľudí podľa AUC pri odporúčanej klinickej dávke) sa pozorovalo zníženie priemernej telesnej hmotnosti plodu a zvýšenie kostrových a viscerálnych malformácií plodu vrátane závažných variácií krvných ciev.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol (E421)
kukuričný škrob
monohydrát laktózy
laurylsíran sodný
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
hydroxypropylcelulóza (E463)
stearát horečnatý

Filmový obal

hypromelóza (E464)
makrogoly
oxid titaničitý (E171)

Leštiaca látka

stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre laminované PVC/PCTFE s hliníkovým fóliovým podkladom s jednou tabletou v jednej dutine. Každý blister obsahuje 7-dňovú zásobu filmom obalených tabliet uzavretú v skladacom kartónovom puzdre v nasledujúcich troch dávkových baleniach:

- Denná dávka 20 mg: každé puzdro obsahuje 35 tabliet (5 tabliet jedenkrát denne).
- Denná dávka 16 mg: každé puzdro obsahuje 28 tabliet (4 tablety jedenkrát denne).
- Denná dávka 12 mg: každé puzdro obsahuje 21 tabliet (3 tablety jedenkrát denne).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Lytgobi 4 mg tablety

EU/1/23/1741/001

EU/1/23/1741/002

EU/1/23/1741/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. júla 2023

Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. júna 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a ods. 4 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť futibatiniibu u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým cholangiokarcinómom s fúziami alebo zmenami usporiadania FGFR2, u ktorých došlo k progresii po najmenej jednej predchádzajúcej línii systémovej liečby, má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť výsledky štúdie fázy 2 s futibatiniibom FOENIX-CCA4 (TAS-120-205) s počiatočnou dávkou 20 mg jedenkrát denne (rameno A) a 16 mg jedenkrát	Október 2027

Popis	Termín vykonania
denne (rameno B) u týchto pacientov.	

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÉ PUZDRO NA BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lytgobi 4 mg filmom obalené tablety
futibatiniib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 4 mg futibatiniibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tabliet
28 tabliet
35 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

Denná dávka 12 mg
Denná dávka 16 mg
Denná dávka 20 mg

Užívajte tri tablety jedenkrát denne
Užívajte štyri tablety jedenkrát denne
Užívajte päť tabliet jedenkrát denne

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

Tabletu pretlačte na druhú strany.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lytgobi 4 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lytgobi 4 mg
futibatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA o REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lytgobi 4 mg filmom obalené tablety futibatinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je liek Lytgobi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Lytgobi
3. Ako užívať liek Lytgobi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Lytgobi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Lytgobi a na čo sa používa

Liek Lytgobi obsahuje liečivo futibatinib, ktoré patrí do skupiny liekov na rakovinu nazývaných inhibitory tyrozínkinázy. Blokuje činnosť bielkovín v bunke nazývaných receptory fibroblastového rastového faktora (FGFR), ktoré pomáhajú regulovať rast buniek. Rakovinové bunky môžu mať nezvyčajnú formu tejto bielkoviny. Blokovaním FGFR môže futibatinib zabrániť rastu takýchto rakovinových buniek.

Liek Lytgobi sa používa samostatne (monoterapia) na liečbu dospelých s rakovinou žľčovodu (známou aj ako cholangiokarcinóm), ktorá sa rozšírila alebo nemôže byť odstránená chirurgickým zákrokom u pacientov, ktorí už predtým boli liečení a ktorých nádor má určitý typ nezvyčajného „FGFR“.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Lytgobi

Neužívajte liek Lytgobi, ak ste alergický na futibatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Lytgobi, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- vám bolo povedané, že podľa výsledkov krvných testov máte vysoké hladiny fosfátov v krvi (stav známy ako hyperfosfatémia),
- máte problémy so zrakom alebo očami, napríklad so sietnicou (vrstvy nervového tkaniva v zadnej časti oka citlivé na svetlo).

Odporúčajú sa očné vyšetrenia:

- pred začatím liečby liekom Lytgobi,
- po 6 týždňoch alebo kedykoľvek, keď sa vyskytnú akékoľvek problémy so zrakom alebo očami.

Liek Lytgobi môže spôsobiť serózne odlupovanie sietnice (sietnica sa odtiahne od svojej normálnej polohy). Medzi príznaky patrí rozmazané videnie, záblesky svetla v zornom poli (fotopsia) a malé tmavé tvary pohybujúce sa v zornom poli (zákalčeky). Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek problémy so zrakom.

Liek Lytgobi vám môže spôsobiť vysoké hladiny fosfátov v krvi a môže viesť k hromadeniu minerálov, ako je vápnik, v rôznych tkanivách tela. Váš lekár vám môže v prípade potreby predpísať zmeny v stravovacích návykoch, liečbu znižujúcu hladinu fosfátov alebo zmeniť alebo ukončiť liečbu liekom Lytgobi. Ak sa u vás vyskytnú bolestivé kožné lézie, akékoľvek svalové kŕče, znecitlivenie alebo brnenie v oblasti úst alebo nezvyčajný tlkot srdca, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Liek Lytgobi môže poškodiť nenarodené dieťa. Ak ste žena vo fertilnom veku alebo vaša partnerka je vo fertilnom veku, musíte počas liečby a najmenej 1 týždeň po užití poslednej dávky lieku Lytgobi používať účinnú antikoncepciu. Keďže nie je známe, či liek Lytgobi znižuje účinnosť antikoncepčných liekov, okrem týchto liekov sa majú použiť aj bariérové metódy, aby sa zabránilo otehotneniu.

Deti a dospievajúci

Liek Lytgobi sa nemá podávať deťom ani dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Nie je známe, či je v tejto vekovej skupine bezpečný a účinný.

Iné lieky a liek Lytgobi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým musíte povedať svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, aby lekár mohol rozhodnúť, či vám treba zmeniť liečbu:

- **Itrakonazol:** liek na liečbu plesňových infekcií.
- **Klaritromycín:** liek na liečbu niektorých infekcií.
- **Rifampicín:** liek na liečbu tuberkulózy alebo niektorých iných infekcií.
- **Karbamazepín, fenytoín, fenobarbital:** lieky na liečbu epilepsie.
- **Efavirenz:** liek na liečbu infekcie vírusom HIV.
- **Teofylín:** liek na liečbu problémov s dýchaním.
- **Olanzapín:** liek na zvládnutie príznakov duševných ochorení.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Tehotenstvo/antikoncepcia – informácie pre ženy**
Počas liečby liekom Lytgobi nesmiete otehotnieť, pretože tento liek by mohol poškodiť vaše dieťa. Pred začatím liečby sa má vykonať tehotenský test a ženy, ktoré by mohli otehotnieť, musia počas liečby a 1 týždeň po poslednej dávke lieku Lytgobi používať účinnú antikoncepciu. Ako druhá forma antikoncepcie sa musia používať bariérové metódy, aby sa zabránilo otehotneniu. Poradte sa so svojím lekárom, ktorá antikoncepcia je pre vás najvhodnejšia.
- **Antikoncepcia – informácie pre mužov**
Počas liečby liekom Lytgobi nesmiete splodiť dieťa, pretože tento liek môže poškodiť dieťa. Počas liečby a 1 týždeň po poslednej dávke lieku Lytgobi musíte používať účinnú antikoncepciu.
- **Dojčenie**
Počas liečby liekom Lytgobi a 1 týždeň po poslednej dávke nedojčíte. Je to z toho dôvodu, že nie je známe, či môže liek Lytgobi prechádzať do materského mlieka, a tým poškodiť vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek môže spôsobiť vedľajšie účinky, ako je únava alebo poruchy zraku. V takomto prípade neved'te vozidlá a neobsluhujte stroje.

Liek Lytgobi obsahuje laktózu a sodík

Tento liek obsahuje laktózu (nachádza sa v mlieku alebo mliečnych produktoch). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať liek Lytgobi

Liečbu liekom Lytgobi má začať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnózou a liečbou rakoviny žlčového. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je

5 tabliet lieku Lytgobi 4 mg (celkovo 20 mg futibatínu) užívaných perorálne jedenkrát denne. Váš lekár vám v prípade potreby upraví dávku alebo ukončí liečbu.

Spôsob podávania

Tabletu prehltnite vcelku zapitím jedným pohárom vody každý deň v rovnakom čase. Liek Lytgobi sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť celé, aby sa zabezpečilo užitie celej dávky.

Trvanie liečby

Liek Lytgobi užívajte tak dlho, ako to predpísal lekár.

Ak užijete viac lieku Lytgobi, ako máte

Ak ste užili viac lieku Lytgobi, ako ste mali, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť liek Lytgobi

- Ak vynecháte dávku lieku Lytgobi o 12 hodín alebo menej, užite vynechanú dávku ihneď, ako si spomeniete.
- Ak vynecháte dávku lieku Lytgobi o viac ako 12 hodín, vynechanú dávku preskočte. Ďalšiu dávku užite vo svojom zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku lieku Lytgobi, ak sa u vás vyskytne vracanie. Ďalšiu dávku užite v naplánovanom zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať liek Lytgobi

Neprestaňte užívať liek Lytgobi bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom, pretože by tak liečba nemusela byť dostatočne úspešná.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek zo závažných vedľajších účinkov uvedených nižšie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Tieto nižšie uvedené vedľajšie účinky sú časté (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 zo 10 osôb).

- migréna
- črevná obštrukcia

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek iný vedľajší účinok, povedzte to svojmu lekárovi. Môžu sa vyskytovať s nasledujúcimi frekvenciami:

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb)

- vysoké alebo nízke hladiny fosfátov zistené v krvných testoch
- nízke hladiny sodíka zistené v krvných testoch
- nechty oddeľujúce sa od lôžka nechtov, slabá tvorba nechtov, zmena farby nechtov
- zápcha
- hnačka
- sucho v ústach
- vracanie
- bolesť brucha
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- pocit únavy alebo slabosti
- suchá koža
- vysoké hladiny pečeňových enzýmov zistené v krvných testoch
- nevoľnosť
- zápal sliznice úst (stomatitída)
- znížená chuť do jedla
- suché oko
- sčervenanie, opuch, lúpanie alebo citlivosť, najmä na rukách alebo chodidlách (syndróm „ruka-noha“)
- zmena vo vnímaní chuti
- bolesť svalov
- bolesť kĺbov

Časté (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 zo 10 osôb).

- problémy s očami zahŕňajúce zápal očí alebo rohovky (predná časť oka), rozmazané videnie, náhly výskyt malých tmavých tvarov pohybujúcich sa v zornom poli (zákalčeky) a záblesky svetla v zornom poli (fotopsia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Lytgobi

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Lytgobi obsahuje

- Liečivo je futibatínib.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 4 mg futibatínibu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: kukuričný škrob, krospovidón, hydroxypropylcelulóza, monohydrát laktózy, stearát horečnatý, manitol, mikrokryštalická celulóza a laurylsíran sodný (pozri časť 2, „Liek Lytgobi obsahuje laktózu a sodík“)
Filmová vrstva: hypromelóza, makrogoly a oxid titaničitý
Leštiaca látka: stearát horečnatý

Ako vyzerá liek Lytgobi a obsah balenia

Liek Lytgobi 4 mg sa dodáva vo forme okrúhlych, bielych filmom obalených tabliet s vyrazeným nápisom „4MG“ na jednej strane a „FBN“ na opačnej strane.

Tablety lieku Lytgobi sú balené v blistrovej karte uzavretej v skladacom puzdre obsahujúcom 7-dňovú zásobu takto:

- Denná dávka 20 mg: každé puzdro obsahuje 35 tabliet (5 tabliet jedenkrát denne).
- Denná dávka 16 mg: každé puzdro obsahuje 28 tabliet (4 tablety jedenkrát denne).
- Denná dávka 12 mg: každé puzdro obsahuje 21 tabliet (3 tablety jedenkrát denne).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Tento liek bol registrovaný s podmienkou.

To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.