

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lytgobi 4 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg futibatiniba.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5,4 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Okrogla (6 mm), bela filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »4MG« na eni strani ter »FBN« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Monoterapija z zdravilom Lytgobi je indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom s fuzijo ali preurejanjem receptorja za fibroblastni rastni faktor 2 (FGFR2), ki so po vsaj eni vrsti prehodnega sistemskega zdravljenja doživeli napredovanje bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo z zdravilom Lytgobi mora predpisati zdravnik z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov z rakom žolčnega trakta.

Prisotnost fuzij ali prerazporeditev gena FGFR2 je treba pred začetkom terapije z zdravilom Lytgobi potrditi z ustreznim diagnostičnim testom.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 20 mg futibatiniba, ki se jemlje peroralno enkrat na dan.

Če se odmerek futibatiniba izpusti za več kot 12 ur oziroma če bolnik po odmerku bruha, se dodatnega odmerka ne sme vzeti, zdravljenje pa se nadaljuje z naslednjim načrtovanim odmerkom.

Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje ali se pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Pri vseh bolnikih se v sklopu obvladovanja hiperfosfatemije priporočajo prehranske omejitve za zmanjšanje vnosa fosfata. Kadar je raven fosfata v serumu $\geq 5,5$ mg/dl, je treba uvesti zdravljenje za zniževanje fosfata. Če je raven fosfata v serumu > 7 mg/dl, je treba odmerek futibatiniba spremeniti glede na trajanje in resnost hiperfosfatemije (glejte preglednico 2). Dolgotrajna hiperfosfatemija lahko

povzroči mineralizacijo mehkega tkiva, vključno s kožno kalcifikacijo, vaskularno kalcifikacijo in miokardno kalcifikacijo (glejte poglavje 4.4).

Če se zdravljenje z zdravilom Lytgobi prekine ali če raven fosfata v serumu pade pod normalno vrednost, je treba zdravljenje za zniževanje fosfata in prehranske omejitve prekiniti. Huda hipofosfatemija se lahko kaže z zmedenostjo, epileptičnimi napadi, žariščnimi nevrološkimi izvidi, srčnim popuščanjem, odpovedjo dihal, mišično oslabelostjo, rabdomiolizo in hemolitično anemijo.

Prilagoditev odmerka zaradi interakcije z zdravilom

Sočasna uporaba futibatiniba z močnimi zaviralci CYP3A

Sočasni uporabi futibatiniba z močnimi zaviralci CYP3A4, kot je itraconazol, se je treba izogibati (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če to ni mogoče, je treba na podlagi skrbnega spremljanja prenašanja razmisliti o zmanjšanju odmerka futibatiniba na naslednjo nižjo raven.

Sočasna uporaba futibatiniba z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A

Sočasni uporabi futibatiniba z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4, kot je rifampicin, se je treba izogibati (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če to ni mogoče, je treba razmisliti o postopnem zviševanju odmerka futibatiniba na podlagi skrbnega spremljanja prenašanja.

Obvladovanje toksičnosti

Zaradi obvladovanja toksičnosti je treba razmisliti o spremembah odmerka ali prekinitvi odmerjanja. Priporočene ravni zmanjšanja odmerka so navedene v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočene stopnje zmanjšanja odmerka futibatiniba

Odmerek	Stopnje zmanjšanja odmerka	
	Prvič	Drugič
20 mg peroralno enkrat na dan	16 mg peroralno enkrat na dan	12 mg peroralno enkrat na dan

Če bolnik ne prenaša 12 mg futibatiniba enkrat na dan, je treba zdravljenje trajno prekiniti.

Spremembe odmerka zaradi hiperfosfatemije so prikazane v preglednici 2.

Preglednica 2: Spremembe odmerka zaradi hiperfosfatemije

Neželeni učinek	Sprememba odmerka futibatiniba
Serumski fosfat $\geq 5,5$ mg/dl do ≤ 7 mg/dl	- Začnite zdravljenje za zniževanje fosfata in tedensko spremljajte serumski fosfat - Zdravljenje s futibatinibom nadaljujte s trenutnim odmerkom
Serumski fosfat > 7 mg/dl do ≤ 10 mg/dl	- Začnite/okrepite zdravljenje za zniževanje fosfata in tedensko spremljajte serumski fosfat IN - Zmanjšajte odmerek futibatiniba na naslednji nižji odmerek - Če serumski fosfat v 2 tednih po zmanjšanju odmerka doseže vrednosti $\leq 7,0$ mg/dl, nadaljujte s tem zmanjšanim odmerkom - Če serumski fosfat v 2 tednih ne doseže vrednosti $\leq 7,0$ mg/dl, dodatno zmanjšajte futibatinib na naslednji nižji odmerek - Če serumski fosfat v 2 tednih po drugem zmanjšanju odmerka ne doseže vrednosti $\leq 7,0$ mg/dl, zdravljenje s futibatinibom prekinite, dokler serumski fosfat ne doseže vrednosti $\leq 7,0$ mg/dl, in nato nadaljujte z odmerkom, ki ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo
Serumski fosfat > 10 mg/dl	- Začnite zdravljenje/povečajte intenzivnost zdravljenja za zniževanje fosfata in tedensko spremljajte serumski fosfat IN - Prekinite zdravljenje s futibatinibom, dokler fosfat ne doseže vrednosti $\leq 7,0$ mg/dl, in ga nadaljujte z naslednjim nižjim

	odmerkom Trajno prekinite zdravljenje s futibatinibom, če serumski fosfat v 2 tednih po 2 zmanjšanjih odmerka ne doseže vrednosti $\leq 7,0$ mg/dl
--	--

Spremembe odmerka za serozni odstop mrežnice so navedene v preglednici 3.

Preglednica 3: Spremembe odmerka za serozni odstop mrežnice

Neželeni učinek	Sprememba odmerka futibatiniba
Asimptomatski	Nadaljujte s futibatinibom v trenutnem odmerku. Spremljanje je treba izvajati, kot je opisano v poglavju 4.4.
Zmerno zmanjšanje ostrine vida (najboljša korigirana ostrina vida je 20/40 ali večja oziroma je ≤ 3 linijam slabšega vida od izhodiščne vrednosti); omejitev instrumentalnih vsakodnevnih aktivnosti	- Prekinite zdravljenje s futibatinibom. Če je pri naslednjem pregledu opaženo izboljšanje, je treba zdravljenje s futibatinibom nadaljevati z naslednjim nižjim odmerkom. - Če se simptomi ponavljajo, vztrajajo ali pregled ne pokaže izboljšanja, je treba glede na klinično stanje razmisliti o trajni prekinitvi zdravljenja s futibatinibom.
Izrazito zmanjšanje ostrine vida (najboljša korigirana ostrina vida je slabša od 20/40 oziroma je > 3 linij slabšega vida od izhodiščne vrednosti do 20/200); omejitev vsakodnevnih aktivnosti	- Zdravljenje s futibatinibom prekinite do razrešitve težav. Če je pri naslednjem pregledu opaženo izboljšanje, se lahko zdravljenje s futibatinibom nadaljuje z za 2 stopnji nižjim odmerkom. - Če se simptomi ponavljajo, vztrajajo ali pregled ne pokaže izboljšanja, je treba glede na klinično stanje razmisliti o trajni prekinitvi zdravljenja s futibatinibom.
Ostrina vida prizadetega očesa je slabša od 20/200; omejitev vsakodnevnih aktivnosti	O trajni prekinitvi zdravljenja s futibatinibom je treba razmisliti na podlagi kliničnega stanja.

Prilagajanje odmerka zaradi drugih neželenih učinkov so navedene v preglednici 4.

Preglednica 4: Prilagajanje odmerka zaradi drugih neželenih učinkov

Drugi neželeni učinki	Stopnja 3 ^a	- Zdravljenje s futibatinibom prekinite do razrešitve težav na stopnjo 1 ali izhodišče, nato zdravljenje s futibatinibom nadaljujte - pri hematoloških toksičnostih, ki izzvenijo v enem tednu, v odmerku pred prekinitvijo. - za druge neželene učinke z naslednjim nižjim odmerkom.
	Stopnja 4 ^a	Trajno prekinite zdravljenje s futibatinibom.

^a Resnost, kot je opredeljena s skupnimi terminološkimi merili za neželene dogodke Nacionalnega inštituta za raka (NCI CTCAE, različica 4.03).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Posebna prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih (≥ 65 let) ni potrebna (glejte poglavje 5.1).

Ledvična okvara

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic [očistek kreatinina (CLcr) 30–89 ml/min po oceni Cockcroft-Gault]. Za bolnike s hudo ledvično okvaro (CLcr < 30 ml/min) in bolnike s končno odpovedjo ledvic, ki prejemajo intermitentno hemodializo, ni

podatkov, zato priporočila za odmerjanje ni mogoče dati (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Prilagoditev odmerka futibatiniba ni potrebna pri bolnikih z blago (razred A po oceni Child-Pugh), zmerno (razred B po oceni Child-Pugh) ali hudo (razred C po oceni Child-Pugh) jetrno okvaro. Kljub temu za bolnike s hudo jetrno okvaro ni podatkov o varnosti (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost futibatiniba pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Lytgobi je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba jemati s hrano ali brez nje vsak dan ob približno istem času. Tablete je treba pogoltniti cele za zagotovitev prejema celotnega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperfosfatemija

Hiperfosfatemija je farmakodinamični učinek, pričakovan pri uporabi futibatiniba (glejte poglavje 5.1). Dolgotrajna hiperfosfatemija lahko povzroči mineralizacijo mehkega tkiva, vključno s kožno kalcifikacijo, vaskularno kalcifikacijo in miokardno kalcifikacijo, anemijo, hiperparatiroidizem in hipokalcemijo, ki lahko povzroči mišične krče, podaljšanje intervala QT in aritmije (glejte poglavje 4.2).

Priporočila za obvladovanje hiperfosfatemije vključujejo omejevanje fosfata v prehrani, uporabo terapije za zniževanje fosfata in spreminjanje odmerka, kadar je to potrebno (glejte poglavje 4.2). Terapijo za zniževanje fosfata je med zdravljenjem s futibatinibom uporabljalo 83,4 % bolnikov (glejte poglavje 4.8).

Serozni odstop mrežnice

Futibatinib lahko povzroči serozni odstop mrežnice, ki se lahko pojavi s simptomi, kot so zamegljen vid, plavajoči delci v steklovini ali fotopsija (glejte poglavje 4.8). To lahko zmerno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.7).

Oftalmološki pregled je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, 6 tednov po njem in v nujnem primeru kadar koli se pojavijo simptomi poslabšanja vida. Pri seroznem odstopu mrežnice je treba upoštevati smernice za spremembo odmerka (glejte poglavje 4.2).

Med izvajanjem klinične študije ni bilo nobenega rutinskega spremljanja, niti optične koherentne tomografije (OCT), za zaznavanje asimptomatičnega seroznega odstopa mrežnice, zato pojavnost asimptomatičnega seroznega odstopa mrežnice zaradi uporabe futibatiniba ni znana.

Pri bolnikih, ki imajo klinično pomembne bolezni oči, kot so bolezni mrežnice, ki med drugim vključujejo centralno serozno retinopatijo, degeneracijo makule/mrežnice, diabetično retinopatijo in predhodni odstop mrežnice, je potrebna previdnost.

Suho oko

Futibatinib lahko povzroči suhe oči (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo uporabljati zaščitna sredstva za oči, da preprečijo suhost ali z njimi negujejo suho oko, če je to potrebno.

Toksičnost za zarodek in plod

Glede na mehanizem delovanja in ugotovitve v študiji na živalih (glejte poglavje 5.3) lahko futibatinib povzroči škodljive posledice za plod, če ga jemljejo nosečnice. Nosečnice je treba seznaniti z

morebitnimi tveganji za plod. Pri ženskah v rodni dobi in moških s partnericami v rodni dobi je treba med zdravljenjem z zdravilom Lytgobi in še 1 teden po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo, pri čemer je treba za preprečitev nosečnosti kot drugo obliko kontracepcije uporabljati pregradno metodo (glejte poglavje 4.6). Test nosečnosti je treba opraviti pred začetkom zdravljenja za izključitev nosečnosti.

Kombinacija z močnimi zaviralci CYP3A

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A se je treba izogibati, saj lahko poveča koncentracijo futibatiniba v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Kombinacija z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A

Sočasni uporabi močnih ali zmernih induktorjev CYP3A se je treba izogibati, saj lahko zmanjša koncentracijo futibatiniba v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Laktoza

Zdravilo Lytgobi vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

Zdravilo Lytgobi vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni, da je »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na futibatinib

Zaviralci CYP3A

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov itrakonazola 200 mg, močnega zaviralca CYP3A, je po enkratnem peroralnem odmerku futibatiniba 20 mg povečala vrednost $C_{\max}$ futibatiniba za 51 % in AUC za 41 %. Zato lahko sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A (npr. klaritromicina, itrakonazola) poveča koncentracijo futibatiniba v plazmi in se ji je treba izogibati. Če to ni mogoče, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka futibatiniba na naslednjo nižjo raven na podlagi spremljanja prenašanja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov rifampina 600 mg, močnega induktorja CYP3A, je po enkratnem peroralnem odmerku futibatiniba 20 mg zmanjšala vrednost $C_{\max}$ futibatiniba za 53 % in AUC za 64 %. Zato lahko sočasna uporaba močnih ali zmernih induktorjev CYP3A (npr. karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, efavirenza, rifampina) zmanjša koncentracijo futibatiniba v plazmi in se ji je treba izogibati. Če to ni mogoče, postopoma zvišujte odmere futibatiniba na podlagi skrbnega spremljanja prenašanja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zaviralci P-gp

Sočasno jemanje več odmerkov 200 mg kinidina, zaviralca P-gp, je povečalo vrednost $C_{\max}$ futibatiniba za 8 % in AUC_{inf} za 17 % po enkratnem peroralnem odmerku 20 mg futibatiniba. Zato sočasno jemanje zaviralcev P-gp verjetno nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost futibatinibu.

Zaviralci protonske črpalke

Geometrični povprečni razmerji futibatiniba za $C_{\max}$ in AUC sta bili pri zdravih osebah, ki so sočasno prejemale lansoprazol (zaviralec protonske črpalke), 108 % oziroma 105 % (v primerjavi z osebami, ki so prejemale samo futibatinib). Zato ni verjetno, da bi imelo sočasno jemanje zaviralca protonske črpalke klinično pomemben učinek na izpostavljenost futibatinibu.

Vpliv futibatiniba na druga zdravila

Učinek futibatiniba na substrat CYP3A

Geometrični povprečni razmerji $C_{\max}$ in AUC midazolama (substrata, občutljivega na CYP3A) sta bili pri zdravih osebah, ki so ga sočasno prejemale s futibatinibom, 95 % oziroma 91 % (v primerjavi z osebami, ki so prejemale samo midazolam). Zato ni verjetno, da bi imelo sočasno jemanje futibatiniba klinično pomemben učinek na izpostavljenost substratom CYP3A.

Učinek futibatiniba na substrate P-gp

Geometrična srednja razmerja digoksina (občutljivega substrata P-gp) za $C_{\max}$ in $AUC_{\inf}$ so bila 95 % oziroma 100 %, ko je bil futibatinib pri zdravih osebah dajan sočasno v primerjavi s samim digoksinom. Zato ni verjetno, da bi imelo sočasno jemanje futibatiniba klinično pomemben učinek na izpostavljenost substratom P-gp.

Učinek futibatiniba na substrate BCRP

Geometrična srednja razmerja rosuvastatina (občutljivega substrata BCRP) za $C_{\max}$ in $AUC_{\inf}$ so bila 110 % oziroma 113 %, ko je bil futibatinib pri zdravih osebah dan sočasno v primerjavi s samim rosuvastatinom. Zato ni verjetno, da bi imelo sočasno jemanje futibatiniba klinično pomemben učinek na izpostavljenost substratom BCRP.

Učinek futibatiniba na substrat CYP1A2

Študije *in vitro* kažejo, da lahko futibatinib inducira CYP1A2. Sočasna uporaba futibatiniba s substrati, občutljivimi na CYP1A2 (npr. olanzapinom, teofilinom), lahko zmanjša njihovo izpostavljenost in tako vpliva na njihovo delovanje.

Hormonski kontraceptivi

Trenutno ni znano, ali lahko futibatinib zmanjša učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontraceptivov. Zato morajo ženske, ki uporabljajo sistemsko delujoče hormonske kontraceptive, med zdravljenjem z zdravilom Lytgobi in vsaj 1 teden po zadnjem odmerku uporabljati dodatno pregradno metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pri ženskah v rodni dobi in moških s partnericami v rodni dobi je treba med zdravljenjem z zdravilom Lytgobi in še 1 teden po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Učinek futibatiniba na presnovo in učinkovitost kontraceptivov ni raziskan, zato je treba za preprečitev nosečnosti uporabiti pregradno metodo kot drugo obliko kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi futibatiniba pri nosečnicah ni na voljo. Študije na živalih so pokazale toksičnost za plod in zarodek (glejte poglavje 5.3). Zdravila Lytgobi med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če potencialna korist za ženske upravičuje potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se futibatinib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Lytgobi in še 1 teden po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu futibatiniba na plodnost pri človeku ni. Za futibatinib niso izvedli študij plodnosti na živalih (glejte poglavje 5.3). Na podlagi farmakologije futibatiniba ni mogoče izključiti motenj plodnosti pri moških in ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Futibatinib ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati

previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev, če med zdravljenjem z zdravilom Lytgobi opazijo utrujenost ali motnje vida (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši ($\geq 20\%$) neželeni učinki so bili hiperfosfatemija (89,7 %), težave z nohti (44,1 %), zaprtje (37,2 %), alopecija (35,2 %), driska (33,8 %), suha usta (31,0 %), utrujenost (31,0 %), navzea (28,3 %), suha koža (27,6 %), povišana vrednost AST (26,9 %), bolečine v trebuhu (24,8 %), stomatitis (24,8 %), bruhanje (23,4 %) sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (22,8 %), artralgijska (21,4 %), zmanjšan apetit (20,0 %).

Najpogostejša resna neželena učinka sta bila črevesna obstrukcija (1,4 %) in migrena (1,4 %).

Trajno prekinitev zaradi neželenih učinkov so poročali pri 7,6 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prekinitev odmerjanja zdravila, je bil stomatitis (1,4 %), vsi drugi neželeni učinki so bili enkratni.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 5 povzema neželene učinke, ki so se pojavili pri 145 bolnikih, zdravljenih v navedeni populaciji študije TAS-120-101. Mediano trajanje izpostavljenosti fufuridinu je bilo 8,87 meseca (najmanj 0,5; največ 31,7). Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu MedDRA (SOC). Kategorije pogostnosti vključujejo zelo pogoste ($\geq 1/10$) in pogoste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) neželene učinke. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5: Neželeni učinki, o katerih so poročali v navedeni populaciji študije TAS-120-101 (N = 145) – pogostnost, o kateri so poročali, glede na pojavnost dogodkov med zdravljenjem

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	hiperfosfatemija zmanjšan apetit hiponatriemija hipofosfatemija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	disgevizija
	pogosti	migrena
Očesne bolezni	zelo pogosti	suho oko
	pogosti	serozni odstop mrežnice ^a
Bolezni prebavil	zelo pogosti	stomatitis diareja navzea zaprtost suha usta bruhanje bolečina v trebuhu
	pogosti	črevesna zapora
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske težave z nohti ^b suha koža alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mialgija artralgijska
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost
Preiskave	zelo pogosti	povečane vrednosti jetrnih transaminaz

^a Vključuje serozni odstop mrežnice, odstop pigmentiranega epitelija mrežnice, subretinalno tekočino, horioretinopatijo, makularni edem in makulopatijo. Glejte »Serozni odstop mrežnice« spodaj.

^b Vključuje toksičnost za nohte, bolečine v nohtni posteljici, težave z nohti, razbarvanje nohtov, distrofijo

nohtov, hipertrofijo nohtov, okužbo nohtov, pigmentacijo nohtov, onihalgijo, lomljenje nohtov, oniholizo, onihomadezo, onihomikozo in paronihijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hiperfosfatemija

O hiperfosfatemiji so poročali pri 89,7 % bolnikov, zdravljenih s futibatinibom, 27,6 % bolnikov pa je imelo dogodke 3. stopnje, opredeljene z vrednostjo serumskega fosfata > 7 mg/dl in ≤ 10 mg/dl, ne glede na klinične simptome. Mediani čas do pojava hiperfosfatemije katere koli stopnje je bil 6,0 dneva (razpon: od 3,0 do 117,0 dneva).

Stopnja resnosti nobene izmed reakcij ni bila 4 ali 5 in ni povzročila prekinitve zdravljenja s futibatinibom. Pri 18,6 % bolnikov so odmerjanje prekinili, pri 17,9 % bolnikov pa so odmerke zmanjšali. Hiperfosfatemija je bila obvladljiva z omejitvijo prehranskih fosfatov in/ali terapijo za zniževanje fosfatov in/ali spremembo odmerka.

Priporočila za obvladovanje hiperfosfatemije so navedena v poglavjih 4.2 in 4.4.

Serozni odstop mrežnice

Serozni odstop mrežnice se je pojavil pri 6,2 % bolnikov, zdravljenih s futibatinibom. Vse reakcije so bile stopnje 1 ali 2. Pri 2,1 % bolnikov so odmerjanje prekinili, pri 2,1 % bolnikov pa so odmerke zmanjšali. Nobena od reakcij ni povzročila prekinitve zdravljenja s futibatinibom. Serozni odstop mrežnice je bil na splošno obvladljiv.

Priporočila za obvladovanje seroznega odstopa mrežnice so navedena v poglavjih 4.2 in 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju futibatiniba ni podatkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01 EN04

Mehanizem delovanja

Signalizacija konstitutivnega receptorja za fibroblastni rastni dejavnik (FGFR) lahko omogoči proliferacijo in preživetje malignih celic. Futibatinib je zaviralec tirozin kinaze, ki nepovratno zavira FGFR 1, 2, 3 in 4 s kovalentno vezavo. Futibatinib je *in vitro* pokazal zaviralno aktivnost proti mutacijam za odpornost proti FGFR2 (*N550H*, *V565I*, *E566G*, *K660M*).

Farmakodinamični učinki

Serumski fosfat

Futibatinib je zaradi zaviranja FGFR povečal koncentracijo serumskega fosfata. Za zdravljenje hiperfosfatemije priporočamo zdravljenje za zniževanje fosfata in spremembo odmerka: glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija TAS-120-101 je bila multicentrična, odprta študija z enim krakom, ki je ocenjevala učinkovitost in varnost futibatiniba pri predhodno zdravljenih bolnikih s kirurško neresektibilnim lokalno napredovalim ali metastatskim intrahepatičnim holangiokarcinomom. Bolniki, ki so predhodno prejeli zdravljenje, usmerjeno v FGFR, so bili izključeni. Populacijo učinkovitosti sestavljajo 103 bolniki, pri katerih je bolezen napredovala ob vsaj 1 predhodni kemoterapiji na osnovi gemcitabina in platine ali po njej in ki so imeli fuzijo FGFR2 (77,7 %) ali prerazporeditev FGFR2 (22,3 %), kot je bilo določeno s testi, opravljenimi v centralnih ali lokalnih laboratorijih.

Bolniki so futibatinib prejeli peroralno enkrat na dan v odmerku 20 mg do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Primarno merilo učinkovitosti je bila objektivna stopnja odziva (ORR), kot jo je določil neodvisni odbor za pregled (IRC) v skladu z merili vRECIST v1.1, sekundarno merilo učinkovitosti pa je bilo trajanje odziva (DoR).

Povprečna starost je bila 58 let (razpon od 22 do 79 let), 22,3 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 56,3 % je bilo žensk in 49,5 % belcev. Vsi (100 %) bolniki so imeli izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 (46,6 %) ali 1 (53,4 %). Vsi bolniki so imeli vsaj 1 predhodno sistemsko zdravljenje, 30,1 % jih je imelo 2 predhodni zdravljenji, 23,3 % pa 3 ali več predhodnih zdravljenj. Vsi bolniki so predhodno prejeli zdravljenje na osnovi platine, vključno z 91 % bolnikov, ki so prejeli gemcitabin/cisplatin.

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 6. Mediani čas do odziva je bil 2,5 meseca (razpon od 0,7 do 7,4 meseca).

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti

	Populacija za oceno učinkovitosti (N = 103)
ORR (95-odstotni IZ) ^a	42 % (32; 52)
Delni odziv (N)	42 % (43)
Mediano trajanje odziva (mesece) (95-odstotni IZ) ^b	9,7 (7,6; 17,1)
Kaplan-Meierjeve ocene trajanja odziva (95-odstotni IZ)	
3 meseci	100 (100, 100)
6 mesecev	85,1 (69,8; 93,1)
9 mesecev	52,8 (34,2; 68,3)
12 mesecev	37,0 (18,4; 55,7)

ORR = popolni odziv + delni odziv

IZ = interval zaupanja

Opomba: Podatki prihajajo od neodvisnega odbora za pregled (IRC) v skladu z merili RECIST v1.1, popolni in delni odzivi pa so potrjeni.

^a95-odstotni IZ je bil izračunan po metodi Clopper-Pearson

^b95-odstotni IZ je bil izdelan na podlagi log-log pretvorjenega IZ za funkcijo preživetja

Poleg primarne analize, predstavljene v tem dokumentu, je bila izvedena vmesna analiza brez načrtov za prekinitve študije. Rezultati obeh analiz so bili skladni. Primarna analiza za DoR je vključevala cenzuro za novo zdravljenje proti raku, progresivno bolezen ali smrt po dveh ali več zgrešenih ocenah tumorja ali najmanj 21 dni po prekinitvi zdravljenja.

Starejši bolniki

V klinični študiji futibatiniba je bilo 22,3 % bolnikov starih 65 let in več. Razlik v učinkovitosti med temi bolniki in bolniki, starimi manj kot 65 let, niso opazili.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lytgobi za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju holangiokarcinoma. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Pogojno dovoljenje

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika futibatiniba je bila ocenjena pri bolnikih z napredovalim rakom, ki so prejeli 20 mg zdravila enkrat na dan, razen če ni bilo določeno drugače.

Pri futibatinibu se kaže linearna farmakokinetika pri razponu odmerkov od 4 do 24 mg. Stabilno stanje je bilo doseženo po prvem odmerku z geometričnim povprečnim razmerjem akumulacije 1,03. Pri priporočenem odmerku 20 mg enkrat na dan je bila geometrična povprečna vrednost AUC_{ss} v stanju dinamičnega ravnovesja 790 ng·h/ml (44,7 % gCV), vrednost $C_{max,ss}$ pa 144 ng/ml (50,3 % gCV).

Absorpcija

Mediani čas za doseganje najvišje plazemske koncentracije (t_{max}) je bil 2 uri (razpon od 1,2 do 22,8).

Pri zdravih osebah po obroku z visoko vsebnostjo maščob in kalorij (900 kalorij do 1000 kalorij s približno 50-odstotnim deležem maščob v skupni vrednosti kalorij v obroku) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki futibatiniba.

Porazdelitev

Futibatinib je približno 95-odstotno vezan na človeške plazemske beljakovine, predvsem na albumin in α 1-kislinski glikoprotein. Ocenjeni navidezni volumen porazdelitve je znašal 66,1 l (17,5 %).

Biotransformacija

Futibatinib se pretežno presnavlja s CYP3A (40–50 %) in glutationsko konjugacijo (50–60 %) *in vitro*. Po peroralnem dajanju enkratnega 20-miligramskega radioaktivno označenega odmerka futibatiniba pri zdravih odraslih preiskovancih je bil glavni z zdravilom povezani delež v plazmi nespremenjeni futibatinib (59,19 % skupne radioaktivnosti vzorca) v študiji [14 C] človeške masne bilance pri zdravih odraslih preiskovancih. Sledil ji je en neaktivni metabolit, konjugat cisteinglicina TAS-06-22952 (pri > 10 % odmerka).

Izločanje

Povprečna razpolovna doba izločanja ($t_{1/2}$) futibatiniba je bila 2,94 ure (26,5 % CV), geometrični povprečni opaženi očistek (CL/F) pa 19,8 l/h (23,0 %).

Izločanje z blatom in urinom

Po enkratnem peroralnem 20-miligramskem odmerku radioaktivno označenega futibatiniba pri zdravih moških preiskovancih se je 64 % odmerka izločilo z blatom in 6 % z urinom. Izločanje futibatiniba v nespremenjeni obliki je bilo v urinu in blatu zanemarljivo.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Učinek futibatiniba na encime CYP

Študije *in vitro* kažejo, da futibatinib ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A in ne inducira CYP2B6 ali CYP3A4 v klinično pomembnih koncentracijah.

Vpliv futibatiniba na prenašalce zdravil

Študije *in vitro* so pokazale, da je futibatinib pri klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ali MATE2K. Futibatinib je substrat P-gp in BCRP *in vitro*. Zaviranje BCRP naj ne bi povzročilo klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti futibatinibu. Zaviranje P-gp *in vivo* ni imelo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost futibatinibu (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Klinično pomembne razlike v sistemski izpostavljenosti (manj kot 25-odstotna razlika v AUC) futibatiniba niso bile opažene glede na starost (18–82 let), spol, rasno/etnično pripadnost, telesno maso (36–152 kg), blago do zmerno ledvično okvaro ali jetrno okvaro. Učinek hude ledvične okvare in ledvične dialize pri končni fazi ledvične bolezni na izpostavljenost futibatinibu ni znan (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

V primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter je bila sistemska izpostavljenost po enkratnem odmerku futibatiniba podobna kot pri preiskovancih z blago (razred A po oceni Child-Pugh), zmerno (razred B po oceni Child-Pugh) ali hudo (razred C po oceni Child-Pugh) jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2).

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom

Od odmerka odvisno zvišanje ravni fosfata v krvi so opazili po odmerku futibatiniba enkrat na dan v razponu od 4 mg do 24 mg.

Za ORR v razponu izpostavljenosti, ki ga povzroči 20-miligramski odmerek futibatiniba enkrat na dan, niso opazili statistično pomembnih razmerij med izpostavljenostjo in učinkovitostjo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Glavne toksikološke ugotovitve po uporabi futibatiniba v ponavljajočih se odmerkih pri podganah in psih so bile povezane s farmakološko aktivnostjo futibatiniba kot nepovratnega zaviralca FGFR, vključno s povečanim anorganskim fosforjem in kalcijem v plazmi, ektopično mineralizacijo v različnih organih in tkivih ter lezijami v kosteh/hrustancu pri izpostavljenosti futibatinibu, ki je bila nižja od izpostavljenosti ljudi pri 20-miligramskem kliničnem odmerku. Kornealne lezije so bile opažene le pri podganah. Ti učinki so bili povratni, razen ektopične mineralizacije.

Genotoksičnost

Futibatinib *in vitro* v preskusu reverzne mutacije (Amesovem testu) ni bil mutagen. Bil je pozitiven pri testu kromosomske aberacije *in vitro* na gojenih pljučnih celicah kitajskega hrčka (CHL/IU) in negativen pri testu mikronukleusa kostnega mozga pri podganah, pri kometnem testu pri podganah pa ni povzročil poškodb DNK. Futibatinib je torej splošno negenotoksičen.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti s futibatinibom niso izvedli.

Škodljiv vpliv na plodnost

Namenske študije plodnosti s futibatinibom niso bile izvedene. Študije toksičnosti pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih futibatiniba niso pokazale nobenih rezultatov, povezanih z odmerkom, ki bi lahko nakazovali na poslabšanje plodnosti moških ali ženskih reproduktivnih organov.

Razvojna toksičnost

Peroralno dajanje futibatiniba nosečnicam v obdobju organogeneze je povzročilo 100-odstotno izgubo po vsaditvi pri 10 mg/kg na dan (približno 3,15-kratna človeška izpostavljenost glede na AUC pri priporočenem kliničnem odmerku). Pri 0,5 mg/kg na dan (približno 0,15-kratna človeška izpostavljenost glede na AUC pri priporočenem kliničnem odmerku) so opazili zmanjšanje povprečne telesne mase ploda ter povečanje skeletnih in visceralnih malformacij ploda, vključno z večjimi spremembami krvnih žil.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Manitol (E421)

Koruzni škrob

Laktoza monohidrat

Natrijev lavrilsulfat

Mikrokristalna celuloza

Krospovidon

Hidroksipropilceluloza (E463)

Magnezijev stearat

Filmska obloga

Hipromeloza (E464)

Makrogoli

Titanov dioksid (E171)

Sredstvo za loščenje

Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PCTFE laminirani pretisni omoti z aluminijasto folijo z eno tableto na predelek. Vsak pretisni omot vsebuje 7-dnevno zalogo filmsko obloženih tablet, zaprtih v zloženke iz lepenke, ki je na voljo v naslednjih treh pakiranjih odmerkov:

- 20-miligramski dnevni odmerek: Ena zloženka vsebuje 35 tablet (5 tablet enkrat na dan).
- 16-miligramski dnevni odmerek: Ena zloženka vsebuje 28 tablet (4 tablete enkrat na dan).
- 12-miligramski dnevni odmerek: Ena zloženka vsebuje 21 tablet (3 tablete enkrat na dan).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Taiho Pharma Netherlands B.V.

Barbara Strozilaan 201

1083HN Amsterdam

Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lytgobi 4 mg tablete

EU/1/23/1741/001

EU/1/23/1741/002

EU/1/23/1741/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. julij 2023

Datum zadnjega podaljšanja: 02. junij 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti futibatiniba pri odraslih bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom s fuzijami ali prerazporeditvami FGFR2, ki je po vsaj eni predhodni liniji sistemskega zdravljenja napredoval, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti	Oktober 2027

Opis	Do datuma
rezultate FOENIX-CCA4 (TAS-120-205), študije faze 2 futibatiniba v začetnem odmerku 20 mg enkrat na dan (skupina A) in 16 mg enkrat na dan (skupina B) pri teh bolnikih.	

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZLOŽENKA ZA PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Lytgobi 4 mg filmsko obložene tablete
futibatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg futibatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

21 tablet
28 tablet
35 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

12-miligramski dnevni odmerek
16-miligramski dnevni odmerek
20-miligramski dnevni odmerek

Vzemite tri tablete enkrat na dan
Vzemite štiri tablete enkrat na dan
Vzemite pet tablet enkrat na dan

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

Tableto skozi omot potisnite na drugo stran.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lytgobi 4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lytgobi 4 mg
futibatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lytgobi 4 mg filmsko obložene tablete futibatinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lytgobi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lytgobi
3. Kako uporabljati zdravilo Lytgobi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lytgobi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lytgobi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Lytgobi vsebuje učinkovino futibatinib, ki spada v skupino zdravil za zdravljenje raka, imenovanih zaviralci tirozin kinaze. Blokira delovanje beljakovine v celici, imenovane receptor za fibroblastni rastni dejavnik (FGFR), ki pomaga uravnavati rast celic. Rakave celice imajo lahko nenormalno obliko te beljakovine. Z blokiranjem FGFR lahko futibatinib prepreči rast takšnih rakavih celic.

Zdravilo Lytgobi se uporablja samostojno (monoterapija) za zdravljenje odraslih bolnikov z rakom žolčevoda (imenovanega tudi holangiokarcinom), ki se je razširil ali ki ga ni mogoče odstraniti z operacijo, pri čemer so se ti bolniki že zdravili, njihov tumor pa ima določeno vrsto nenormalnega FGFR.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lytgobi

Zdravila Lytgobi ne jemljite, če ste alergični na futibatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lytgobi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- so vam na podlagi preiskave krvi povedali, da imate visoke ravni fosfatov v krvi (bolezen, ki se imenuje hiperfosfatemija);
- imate težave z vidom ali očmi, npr. težave z mrežnico (svetlobno občutljive plasti živčnega tkiva na zadnji strani očesa).

Pregledi oči so priporočljivi:

- pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lytgobi;
- 6 tednov po tem ali kadar koli se pojavijo morebitne težave z očmi.

Zdravilo Lytgobi lahko povzroči serozni odstop mrežnice (mrežnica se umakne s svojega običajnega položaja). Simptomi vključujejo zamegljen vid, bliskanje v vidnem polju (fotopsija) in majhne temne packe, ki se gibljejo v vidnem polju (plavajoči delci). Če opazite kakršne koli težave, povezane z vidom, takoj obvestite svojega zdravnika.

Zdravilo Lytgobi lahko povzroči visoke ravni fosfatov v krvi in lahko privede do kopičenja mineralov, kot je kalcij, v različnih tkivih vašega telesa. Zdravnik vam bo morda predpisal spremembe v prehrani, zdravila za zniževanje fosfatov ali po potrebi spremenil ali prekinil zdravljenje z zdravilom Lytgobi. Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če se vam pojavijo boleče kožne lezije, mišični krči, otrplost ali mravljinčenje okoli ust ali nenormalen srčni utrip.

Zdravilo Lytgobi lahko škoduje nerojenemu otroku. Če ste vi ali vaša partnerka ženska v rodni dobi, morate med zdravljenjem in 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Lytgobi uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ker ni znano, ali zdravilo Lytgobi zmanjša učinkovitost kontracepcijskih zdravil, je treba poleg teh zdravil za preprečitev nosečnosti uporabiti pregradne metode.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, ne smejo jemati zdravila Lytgobi. Ni znano, ali je v tej starostni skupini varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Lytgobi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebej morate obvestiti svojega zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, da se bo lahko zdravnik odločil, ali je treba vaše zdravljenje spremeniti:

- **itakonazol:** zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb;
- **klaritromicin:** zdravila za zdravljenje določenih okužb;
- **rifampicin:** zdravilo za zdravljenje tuberkuloze ali nekaterih drugih okužb;
- **karbamazepin, fenitoin, fenobarbital:** zdravila za zdravljenje epilepsije;
- **efavirenz:** zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom HIV;
- **teofilin:** zdravilo za zdravljenje težav z dihanjem;
- **olanzapin:** zdravilo za obvladovanje simptomov duševnih bolezni.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost/kontracepcija – informacije za ženske

Med zdravljenjem z zdravilom Lytgobi ne smete zanositi, saj bi lahko to zdravilo škodovalo vašemu otroku. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti, ženske, ki bi lahko zanosile, pa morajo med zdravljenjem in 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Lytgobi uporabljati učinkovito kontracepcijo. Za preprečitev nosečnosti morate kot drugo obliko kontracepcije uporabljati pregradne metode. Z zdravnikom se pogovorite o najprimernejši kontracepciji za vas.

Kontracepcija – informacije za moške

Med zdravljenjem z zdravilom Lytgobi ne smete spočeti otroka, saj bi lahko to zdravilo škodovalo otroku. Med zdravljenjem in 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Lytgobi morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Lytgobi in 1 teden po zadnjem odmerku ne smete dojiti. Za zdravilo Lytgobi namreč ni znano, ali lahko preide v materino mleko in posledično škoduje

vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Lytgobi lahko povzroči neželene učinke, kot so utrujenost ali motnje vida. V tem primeru ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Lytgobi vsebuje laktozo in natrij

To zdravilo vsebuje laktozo (najdemo jo v mleku ali mlečnih izdelkih). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni, da je »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Lytgobi

Zdravljenje z zdravilom Lytgobi mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem raka žolčevoda. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočen odmerek je

5 tablet zdravila Lytgobi 4 mg (skupaj 20 mg futibatiniba) peroralno enkrat na dan. Zdravnik bo odmerek prilagodil ali po potrebi prekinil zdravljenje.

Način uporabe

Tableto vsak dan pogoltnite ob istem času z enim kozarcem vode. Zdravilo Lytgobi lahko zaužijete s hrano ali med obroki. Tablete je treba pogoltniti cele za zagotovitev prejema celotnega odmerka.

Trajanje zdravljenja

Zdravilo Lytgobi jemljite tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lytgobi, kot bi smeli

Takoj obvestite zdravnika, če ste vzeli večji odmerek zdravila Lytgobi, kot bi smeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lytgobi

- Če izpustite odmerek zdravila Lytgobi za 12 ur ali manj, vzemite izpušчени odmerek takoj, ko se spomnite.
- Če izpustite odmerek zdravila Lytgobi za več kot 12 ur, preskočite zamujeni odmerek. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.
- Če bruhate, ne vzemite dvojnega odmerka zdravila Lytgobi. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem predvidenem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Lytgobi

Ne prenehajte jemati zdravila Lytgobi brez posvetovanja z zdravnikom, saj lahko s tem zmanjšate uspešnost zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če se pojavi kateri koli od spodnjih resnih neželenih učinkov.

Spodaj navedeni neželeni učinki so pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

- Migrena
- Črevesna zapora

Drugi neželeni učinki

Če opazite kateri koli drugi neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Ti se lahko pojavijo z naslednjimi pogostnostmi:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- visoke ali nizke ravni fosfata pri krvnih preiskavah
- nizka raven natrija, ugotovljena s krvnimi preiskavami
- nohti, ki odstopajo od nohtne posteljice, slaba tvorba nohtov, sprememba barve nohtov
- zaprtje
- driska
- suha usta
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- izpadanje las (alopecija)
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- suha koža
- visoke ravni jetrnih encimov, ugotovljena s krvnimi preiskavami
- siljenje na bruhanje
- vnetje ustne sluznice (stomatitis)
- zmanjšan apetit
- suhe oči
- rdečina, otekanje, luščenje ali občutljivost, predvsem na rokah ali nogah (sindrom „roka – noga“)
- spremembe v okušanju
- bolečine v mišicah
- bolečine v sklepih

Pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Težave z očmi, vključno z vnetjem oči ali roženice (sprednjega dela očesa), zamegljenim vidom, nenadnim pojavom majhnih temnih oblik, ki se premikajo v vidnem polju (plavajoči delci) in bliskanjem v vidnem polju (fotopsija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lytgobi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lytgobi

- Učinkovina je futibatinib.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg futibatiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: koruzni škrob, krospovidon, hidroksipropilceluloza, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, manitol, mikrokristalna celuloza in natrijev lavrilsulfat (glejte poglavje 2, „Zdravilo Litgobi vsebuje laktozo in natrij“)
Filmska obloga: hipromeloza, makrogoli in titanov dioksid
Sredstvo za loščenje: magnezijev stearat

Izgled zdravila Lytgobi in vsebina pakiranja

Zdravilo Lytgobi 4 mg je na voljo v obliki okroglih, belih filmsko obloženih tablet z vtisnjeno oznako »4MG« na eni strani ter »FBN« na drugi strani.

Tablete zdravila Lytgobi so pakirane v pretisnem omotu v zloženki, ki vsebuje 7-dnevno zalogo zdravil v naslednjih različicah:

- 20-miligramski dnevni odmerek: Vsaka zloženka vsebuje 35 tablet (5 tablet enkrat na dan).
- 16-miligramski dnevni odmerek: Vsaka zloženka vsebuje 28 tablet (4 tablete enkrat na dan).
- 12-miligramski dnevni odmerek: Vsaka zloženka vsebuje 21 tablet (3 tablete enkrat na dan).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.