

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lytgobi 4 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di futibatinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 5,4 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film di forma rotonda (6 mm), di colore bianco, con impresso "4MG" su un lato e "FBN" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lytgobi in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o riarrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2), che hanno manifestato una progressione dopo almeno una linea di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Lytgobi deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con tumore del tratto biliare.

La presenza di fusioni del gene FGFR2 o riarrangiamenti genici deve essere confermata da un test diagnostico appropriato prima dell'avvio della terapia con Lytgobi.

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 20 mg di futibatinib assunto per via orale una volta al giorno.

Se viene saltata una dose di futibatinib per più di 12 ore o in caso di vomito dopo l'assunzione di una dose, non deve essere somministrata una dose aggiuntiva, e l'assunzione deve essere ripresa con la successiva dose programmata.

Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o tossicità non accettabile.

In tutti i pazienti, restrizioni della dieta che limitano l'assunzione di fosfati sono raccomandate come parte della gestione dell'iperfosfatemia. Una terapia di riduzione dei fosfati deve essere avviata

quando il livello sierico di fosfato è $\geq 5,5$ mg/dL. Se il livello sierico di fosfato è > 7 mg/dL, la dose di futibatib deve essere modificata in base alla durata e alla gravità dell'iperfosfatemia (vedere Tabella 2). L'iperfosfatemia prolungata può provocare la mineralizzazione dei tessuti molli, tra cui calcificazione cutanea, calcificazione vascolare e calcificazione miocardica (vedere paragrafo 4.4).

Se il trattamento con Lytgobi viene interrotto o il livello sierico di fosfato scende al di sotto della norma, la terapia di riduzione dei fosfati e la dieta devono essere interrotte. Può manifestarsi ipofosfatemia grave con confusione, attacchi epilettici, reperti neurologici focali, scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria, debolezza muscolare, rabdomiolisi e anemia emolitica.

Aggiustamento della dose a causa di interazioni farmacologiche

Uso concomitante di futibatib con forti inibitori di CYP3A/P-gp

La somministrazione concomitante di futibatib con forti inibitori di CYP3A4/P-gp, come itraconazolo, deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Se ciò non è possibile, sulla base di un attento monitoraggio della tollerabilità, deve essere considerata una riduzione della dose di futibatib al successivo livello inferiore.

Uso concomitante di futibatib con forti o moderati induttori di CYP3A/P-gp

La somministrazione concomitante di futibatib con forti o moderati induttori di CYP3A4/P-gp, come rifampicina, deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Se ciò non è possibile, sulla base di un attento monitoraggio della tollerabilità, deve essere considerato l'aumento graduale della dose di futibatib.

Gestione delle tossicità

Le modifiche della dose o l'interruzione della somministrazione devono essere prese in considerazione per la gestione delle tossicità. I livelli di riduzione della dose raccomandati sono forniti nella Tabella 1.

Tabella 1: Livelli di riduzione della dose di futibatib raccomandati

Dose	Livelli di riduzione della dose	
	Prima	Seconda
20 mg assunti per via orale una volta al giorno	16 mg assunti per via orale una volta al giorno	12 mg assunti per via orale una volta al giorno

Qualora il paziente non sia in grado di tollerare 12 mg di futibatib una volta al giorno, il trattamento deve essere sospeso definitivamente.

Le modifiche della dose per l'iperfosfatemia sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2: Modifiche della dose per iperfosfatemia

Reazione avversa	Modifica della dose di futibatib
Fosfato sierico $\geq 5,5$ mg/dL - ≤ 7 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Avviare la terapia di riduzione dei fosfati e monitorare il fosfato sierico settimanalmente • Il trattamento con futibatib deve essere continuato alla dose attuale
Fosfato sierico > 7 mg/dL - ≤ 10 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Avviare/intensificare la terapia di riduzione dei fosfati e monitorare il fosfato sierico settimanalmente E • Ridurre la dose di futibatib alla dose successiva più bassa <ul style="list-style-type: none"> – Se il fosfato sierico si risolve a $\leq 7,0$ mg/dL entro 2 settimane dopo la riduzione della dose, continuare con questa dose ridotta – Se il fosfato sierico non è $\leq 7,0$ mg/dL entro 2 settimane, ridurre ulteriormente futibatib alla dose successiva più bassa

	<ul style="list-style-type: none"> – Se il fosfato sierico non è $\leq 7,0$ mg/dL entro 2 settimane dopo la seconda riduzione della dose, sospendere futibatiniib fino a quando il fosfato sierico ritorna a $\leq 7,0$ mg/dL e riprendere la dose prima della sospensione
Fosfato sierico > 10 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Avviare/intensificare la terapia di riduzione dei fosfati e monitorare il fosfato sierico settimanalmente E • Sospendere futibatiniib fino a quando il fosfato è $\leq 7,0$ mg/dL e riprendere futibatiniib alla dose successiva più bassa • Interrompere in modo permanente futibatiniib se il fosfato sierico non ritorna a $\leq 7,0$ mg/dL entro 2 settimane dopo 2 riduzioni della dose

Le modifiche della dose per il distacco sieroso della retina sono fornite nella Tabella 3.

Tabella 3: Modifiche della dose per distacco sieroso della retina

Reazione avversa	Modifica della dose di futibatiniib
Asintomatico	<ul style="list-style-type: none"> • Continuare futibatiniib alla dose attuale. Il monitoraggio deve essere effettuato come descritto nel paragrafo 4.4.
Moderata riduzione dell'acuità visiva (migliore acuità visiva corretta 20/40 o superiore oppure ≤ 3 linee di vista diminuita dal basale); limitazione nelle attività strumentali quotidiane	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere futibatiniib. In caso di miglioramento all'esame successivo, futibatiniib deve essere riavviato al livello di dose successiva più basso. • In caso di recidiva, persistenza dei sintomi o mancato miglioramento all'esame, occorre considerare la sospensione permanente di futibatiniib sulla base dello stato clinico.
Spiccata riduzione dell'acuità visiva (migliore acuità visiva corretta inferiore a 20/40 oppure vista diminuita di >3 linee dal basale fino a 20/200); limitazione nelle attività quotidiane	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere futibatiniib fino alla risoluzione. In caso di miglioramento all'esame successivo, futibatiniib può essere riavviato a 2 livelli di dose più bassi. • In caso di recidiva, persistenza dei sintomi o mancato miglioramento all'esame, occorre considerare la sospensione permanente di futibatiniib sulla base dello stato clinico.
Acuità visiva inferiore a 20/200 nell'occhio colpito; limitazione delle attività quotidiane	<ul style="list-style-type: none"> • L'interruzione permanente di futibatiniib deve essere considerata sulla base dello stato clinico.

Le modifiche della dose per altre reazioni avverse sono fornite nella Tabella 4.

Tabella 4: Modifiche della dose per altre reazioni avverse

Altre reazioni avverse	Grado 3 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere futibatiniib fino alla risoluzione della tossicità al Grado 1 o ai livelli del basale, quindi avviare nuovamente futibatiniib <ul style="list-style-type: none"> – per le tossicità ematologiche che si risolvono entro 1 settimana, alla dose precedente la sospensione; – per altre reazioni avverse, alla dose immediatamente inferiore.
	Grado 4 ^a	Interrompere permanentemente futibatiniib

^a Gravità definita in base ai National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE versione 4.03).

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari specifici aggiustamenti della dose nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) (vedere

paragrafo 5.1).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata (clearance della creatinina [CLcr] da 30 a 89 mL/min stimata mediante Cockcroft-Gault). Non vi sono dati in pazienti con insufficienza renale grave (CLcr < 30 mL/min) o in pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi intermittente e, pertanto non può essere effettuata alcuna raccomandazione sulla somministrazione (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando si somministra futibatini ai pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve (classe A di Child-Pugh), moderata (classe B di Child-Pugh) o grave (classe C di Child-Pugh). Tuttavia, non vi sono dati di sicurezza in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di futibatini nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Lytgobi è per uso orale. Le compresse devono essere assunte con o senza cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Le compresse devono essere ingerite intere per garantire che venga somministrata l'intera dose.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Iperfosfatemia

L'iperfosfatemia è un effetto farmacodinamico previsto con la somministrazione di futibatini (vedere paragrafo 5.1). L'iperfosfatemia prolungata può provocare la mineralizzazione dei tessuti molli, tra cui calcificazione cutanea, calcificazione vascolare e calcificazione miocardica, anemia, iperparatiroidismo e ipocalcemia che possono causare crampi muscolari, prolungamento dell'intervallo QT e aritmia (vedere paragrafo 4.2).

Tra le raccomandazioni per la gestione dell'iperfosfatemia vi sono la limitazione dei fosfati nella dieta, la somministrazione di una terapia per la riduzione dei fosfati e la modifica della dose quando necessario (vedere paragrafo 4.2).

La terapia per la riduzione dei fosfati è stata utilizzata dall'83,4% dei pazienti durante il trattamento con futibatini (vedere paragrafo 4.8).

Distacco sieroso della retina

Futibatini può causare reazioni di distacco sieroso della retina, che può manifestarsi con sintomi quali offuscamento della vista, corpi mobili nel campo visivo o fotopsie (vedere paragrafo 4.8). Ciò può influenzare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.7)

L'esame oftalmologico deve essere eseguito prima dell'inizio della terapia, successivamente ogni 6 settimane e urgentemente in qualsiasi momento se si manifestano sintomi visivi. Per le reazioni di distacco sieroso della retina, seguire le linee guida di modifica della dose (vedere paragrafo 4.2).

Durante la conduzione dello studio clinico, non vi è stato alcun monitoraggio di routine, inclusa la tomografia a coerenza ottica (OCT), per rilevare il distacco sieroso della retina; pertanto l'incidenza del distacco sieroso della retina asintomatico con futibatini non è nota.

Particolare attenzione deve essere esercitata con pazienti che presentano patologie dell'occhio clinicamente significative quali disturbi della retina, inclusi a solo titolo esemplificativo retinopatia sierosa centrale, degenerazione maculare/retinica, retinopatia diabetica e precedente distacco della retina.

Secchezza oculare

Futibatinib può causare secchezza oculare (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono usare demulcenti oculari al fine di prevenire o trattare la secchezza oculare, secondo necessità.

Tossicità embrio-fetale

In base al meccanismo d'azione e ai risultati di uno studio sulla riproduzione animale (vedere paragrafo 5.3), futibatinib può causare danno fetale se somministrato a una donna in stato di gravidanza. Le donne in stato di gravidanza devono essere informate sui potenziali rischi per il feto. Un metodo di contraccezione efficace deve essere usato nelle donne in età fertile e negli uomini con partner femminili in età fertile durante il trattamento con Lytgobi e per 1 settimana dopo il completamento della terapia, per evitare la gravidanza, devono essere applicati contraccettivi di barriera come secondo metodo di contraccezione (vedere paragrafo 4.6). Prima di iniziare il trattamento deve essere eseguito un test di gravidanza al fine di escludere la gravidanza.

Associazione con forti inibitori di CYP3A/P-gp

L'uso concomitante di forti inibitori di CYP3A/P-gp deve essere evitato perché può aumentare la concentrazione plasmatica di futibatinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Associazione con forti o moderati induttori di CYP3A/P-gp

L'uso concomitante di forti o moderati induttori di CYP3A/P-gp deve essere evitato in quanto può ridurre la concentrazione plasmatica di futibatinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Lattosio

Lytgobi contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Lytgobi contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su futibatinib

Inibitori di CYP3A/P-gp

Somministrazioni concomitanti di dosi multiple di 200 mg di itraconazolo, un forte inibitore di CYP3A/P-gp, hanno aumentato la C_{max} di futibatinib del 51% e l'AUC del 41% dopo una singola dose orale di 20 mg di futibatinib. Pertanto, l'uso concomitante di forti inibitori di CYP3A/P-gp (per es., claritromicina, itraconazolo) può aumentare la concentrazione plasmatica di futibatinib e deve essere evitato. Se ciò non è possibile, deve essere considerata una riduzione della dose di futibatinib al livello di dose successivo più basso, in base alla tollerabilità osservata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Induttori di CYP3A/P-gp

Somministrazioni concomitanti di dosi multiple di 600 mg di rifampicina, un forte induttore di CYP3A/P-gp, hanno ridotto la C_{max} di futibatinib del 53% e l'AUC del 64% dopo una singola dose orale di 20 mg di futibatinib. Pertanto, l'uso concomitante di forti e moderati induttori di CYP3A/P-gp (per es., carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, efavirenz, rifampicina) può ridurre la concentrazione plasmatica di futibatinib e deve essere evitato. Se ciò non è possibile, deve essere considerato l'aumento graduale della dose di futibatinib sulla base di un attento monitoraggio della tollerabilità (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Inibitori della pompa protonica

I rapporti delle medie geometriche per C_{max} e AUC di futibatiniib erano 108% e 105% rispettivamente, quando somministrato in soggetti sani in concomitanza con lansoprazolo (un inibitore della pompa protonica) rispetto a futibatiniib in monoterapia. Le somministrazioni concomitanti di un inibitore della pompa protonica (lansoprazolo) non hanno provocato una variazione clinicamente rilevante nell'esposizione a futibatiniib.

Effetti di futibatiniib su altri medicinali

Effetto di futibatiniib sul substrato del CYP3A

I rapporti delle medie geometriche per la C_{max} e l'AUC di midazolam (un substrato sensibile del CYP3A) sono stati del 95% e del 91% rispettivamente, quando somministrato in soggetti sani in concomitanza con futibatiniib rispetto a midazolam in monoterapia. Le somministrazioni concomitanti di futibatiniib non hanno avuto un impatto clinicamente significativo sull'esposizione a midazolam.

Effetto di futibatiniib sui substrati di P-gp e BCRP

In vitro, futibatiniib è un inibitore della P-gp e BCRP. La somministrazione concomitante di futibatiniib con substrati della P-gp (per es., digossina, dabigatran, colchicina) o della BCRP (per es., rosuvastatina) può aumentare la loro esposizione.

Effetto di futibatiniib sui substrati del CYP1A2

Studi *in vitro* indicano che futibatiniib presenta un potenziale di induzione del CYP1A2. La somministrazione concomitante di futibatiniib con substrati sensibili del CYP1A2 (per es., olanzapina, teofillina) può diminuire la loro esposizione e pertanto può influenzarne l'attività.

Contraccettivi ormonali

Attualmente non è noto se futibatiniib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali che agiscono a livello sistemico. Pertanto, le donne che usano contraccettivi ormonali che agiscono a livello sistemico devono aggiungere un metodo contraccettivo di barriera durante il trattamento con Lytgobi e per almeno 1 settimana dopo la somministrazione dell'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Misure contraccettive nell'uomo e nella donna

Un metodo di contraccezione efficace deve essere usato nelle donne in età fertile e negli uomini con partner femminili in età fertile durante il trattamento con Lytgobi e per 1 settimana dopo il completamento della terapia. Dal momento che l'effetto di futibatiniib sul metabolismo e l'efficacia dei contraccettivi non sono stati studiati, per evitare la gravidanza devono essere applicati metodi contraccettivi di barriera come secondo metodo di contraccezione.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di futibatiniib in donne in gravidanza non sono disponibili. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). Lytgobi non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la donna giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se futibatiniib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/bambini allattati con latte materno non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Lytgobi e per 1 settimana dopo la dose finale.

Fertilità

Non esiste alcun dato relativo all'effetto di futibatiniib sulla fertilità umana. Non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali con futibatiniib (vedere paragrafo 5.3). Sulla base della farmacologia di futibatiniib, non si può escludere la compromissione della fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Futibatinib altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di prestare attenzione quando guidano veicoli o usano macchinari nel caso in cui dovessero manifestare affaticamento o disturbi visivi durante il trattamento con Lytgobi (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) sono state iperfosfatemia (89,7%), disturbi delle unghie (44,1%), stipsi (37,2%), alopecia (35,2%), diarrea (33,8%), bocca secca (31,0%), affaticamento (31,0%), nausea (28,3%), pelle secca (27,6%), aumento dell'AST (26,9%), dolore addominale (24,8%), stomatite (24,8%), vomito (23,4%), sindrome dell'eritrodisestesia palmo-plantare (22,8%), artralgia (21,4%) e riduzione dell'appetito (20,0%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state ostruzione intestinale (1,4%) ed emicrania (1,4%).

L'interruzione permanente a causa di reazioni avverse è stata riportata nel 7,6% dei pazienti; la reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione della dose è stata la stomatite (1,4%), tutte le altre reazioni avverse sono state a singola manifestazione.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 5 riassume le reazioni avverse verificatesi in 145 pazienti trattati nella popolazione indicata dello studio TAS-120-101. La durata mediana dell'esposizione a futibatinib è stata di 8,87 mesi (min: 0,5, max: 31,7). Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi (SOC). Le categorie della frequenza sono molto comune ($\geq 1/10$) e comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 5: Reazioni avverse osservate nella popolazione indicata nello studio TAS-120-101 (N=145) – frequenza riportata per incidenza di eventi emergenti dal trattamento

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperfosfatemia Inappetenza Iponatriemia Ipopfosfatemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Disgeusia
	Comune	Emicrania
Patologie dell'occhio	Molto comune	Secchezza oculare
	Comune	Distacco sieroso della retina ^a
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Stomatite Diarrea Nausea Stipsi Bocca secca Vomito Dolore addominale
	Comune	Ostruzione intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare Disturbi delle unghie ^b Pelle secca Alopecia
Patologie del sistema	Molto comune	Mialgia

muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento delle transaminasi epatiche

^a Include distacco sieroso della retina, distacco dell'epitelio pigmentato retinico, fluido sottoretinico, corioretinopatia, edema maculare e maculopatia. Vedere sotto "*Distacco sieroso della retina*".

^b Include tossicità ungueale, sensibilità del letto ungueale, disturbi a carico delle unghie, scolorimento delle unghie, distrofia ungueale, ipertrofia ungueale, infezione delle unghie, pigmentazione delle unghie, onicografia, onicoclasia, onicolisi, onicomadesi, onicomicosi e paronichia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Iperfosfatemia

L'iperfosfatemia è stata riportata nell'89,7% dei pazienti trattati con futibatini e il 27,6% dei pazienti ha manifestato eventi di Grado 3, definito come livelli sierici di fosfato > 7 mg/dL e ≤ 10 mg/dL a prescindere dai sintomi clinici. Il tempo mediano di insorgenza dell'iperfosfatemia di qualunque grado è stato 6,0 giorni (intervallo: da 3,0 a 117,0 giorni).

Nessuna delle reazioni ha raggiunto una severità di Grado 4 o 5, è stata grave o ha portato alla sospensione di futibatini. L'interruzione della dose si è verificata nel 18,6% dei pazienti e la riduzione nel 17,9% dei pazienti. L'iperfosfatemia è stata gestibile con limitazione dei fosfati nella dieta e/o somministrazione di una terapia per la riduzione dei fosfati e/o modifica della dose.

Le raccomandazioni per la gestione dell'iperfosfatemia sono descritte nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Distacco sieroso della retina

Il distacco sieroso della retina si è verificato nel 6,2% di tutti i pazienti trattati con futibatini. Le reazioni presentavano tutte una severità di Grado 1 o 2. L'interruzione della dose si è verificata nel 2,1% dei pazienti e la riduzione nel 2,1% dei pazienti. Nessuna delle reazioni ha portato alla sospensione di futibatini. Il distacco sieroso della retina è stato generalmente gestibile.

Le raccomandazioni per la gestione del distacco sieroso della retina sono descritte nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite: Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio di futibatini.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi, codice ATC: L01 EN04

Meccanismo d'azione

La segnalazione costitutiva del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) può supportare la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule maligne. Futibatinib è un inibitore della tirosin chinasi che inibisce irreversibilmente l'FGFR 1, 2, 3 e 4 mediante legame covalente. Futibatinib ha evidenziato attività inibitoria *in vitro* nei confronti delle mutazioni di resistenza all'FGFR2 (*N550H*, *V565I*, *E566G*, *K660M*).

Effetti farmacodinamici

Fosfato sierico

Futibatinib ha aumentato i livelli di fosfato sierico come conseguenza dell'inibizione dell'FGFR. La terapia di riduzione dei fosfati e le modifiche della dose sono raccomandate per gestire l'iperfosfatemia: vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8.

Efficacia e sicurezza clinica

TAS-120-101 è stato uno studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di futibatinib in pazienti precedentemente trattati con colangiocarcinoma intraepatico non resecabile localmente avanzato o metastatico. I pazienti con precedente terapia mirata all'FGFR sono stati esclusi. La popolazione di efficacia consiste di 103 pazienti che avevano presentato una progressione durante o dopo almeno 1 precedente trattamento con gemcitabina e chemioterapia a base di platino e presentavano una fusione o un riarrangiamento dell'FGFR2 (77,7%) (22,3%), come determinato dai test eseguiti presso i laboratori centrali o locali.

I pazienti hanno ricevuto futibatinib una volta al giorno per via orale a una dose di 20 mg fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. La principale misura di esito relativo all'efficacia è stata il tasso di risposta obiettiva (ORR) come determinato da un Comitato di revisione indipendente (IRC) in base a RECIST v1.1, con durata della risposta (DoR) come principale endpoint secondario.

L'età mediana era di 58 anni (intervallo da 22 a 79), il 22,3% aveva un'età ≥ 65 anni, il 56,3% era di sesso femminile e il 49,5% era di origine caucasica. Tutti i pazienti (100%) presentavano uno stato della prestazione secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al basale di 0 (46,6%) o 1 (53,4%). Tutti i pazienti avevano avuto almeno 1 linea precedente di terapia sistemica, il 30,1% aveva avuto 2 linee precedenti di terapia e il 23,3% aveva avuto 3 o più linee precedenti di terapia. Tutti i pazienti avevano ricevuto una terapia precedente a base di platino, tra cui il 91% con precedente gemcitabina/cisplatino.

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 6. Il tempo mediano alla risposta è stato 2,5 mesi (intervallo 0,7 - 7,4 mesi).

Tabella 6: Risultati di efficacia

	Popolazione valutabile per l'efficacia (N = 103)
ORR (IC al 95%) ^a	42% (32; 52)
Risposta parziale (N)	42% (43)
Durata mediana della risposta (mesi) (IC al 95%) ^b	9,7 (7,6; 17,1)
Stime di Kaplan-Meier della durata della risposta (IC al 95%)	
3 mesi	100 (100; 100)
6 mesi	85,1 (69,8; 93,1)
9 mesi	52,8 (34,2; 68,3)
12 mesi	37,0 (18,4; 55,7)

ORR=risposta completa + risposta parziale

IC=intervallo di confidenza

Nota: i dati sono dell'IRC in base a RECIST v1.1 e le risposte complete e parziali sono confermate.

^aL'IC al 95% è stato calcolato usando il metodo di Clopper-Pearson

^bL'IC al 95% è stato creato sulla base di un IC trasformato tramite log-log per la funzione di sopravvivenza.

In aggiunta all'analisi primaria qui presentata, è stata condotta un'analisi ad interim senza piani per interrompere lo studio. I risultati di entrambe le analisi sono stati coerenti. L'analisi primaria per la DoR includeva la censura per nuovo trattamento antitumorale, progressione della malattia o decesso dopo due o più mancate valutazioni del tumore o almeno 21 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Pazienti anziani

Nello studio clinico di futibatib, il 22,3% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni. Non è stata rilevata alcuna differenza nell'efficacia tra questi pazienti e in pazienti di età < 65 anni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lytgobi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del colangiocarcinoma. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Approvazione condizionata

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di futibatib è stata valutata in pazienti con tumore in stadio avanzato a cui sono stati somministrati 20 mg una volta al giorno, a meno che diversamente specificato.

Futibatib mostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo posologico compreso tra 4 e 24 mg. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo la prima dose con una media geometrica del rapporto di accumulo di 1,03. La media geometrica allo stato stazionario è stata di 790 ng·h/mL (44,7% gCV) per l'AUC_{ss} e di 144 ng/mL (50,3% gCV) per la C_{max,ss} al dosaggio raccomandato di 20 mg una volta al giorno.

Assorbimento

Il tempo mediano al raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica (t_{max}) è stato di 2 (intervallo: da 1,2 a 22,8) ore.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di futibatib dopo la somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi e di un pasto a elevato tenore calorico (da 900 a 1.000 calorie con circa il 50% del contenuto calorico totale del pasto generato dai grassi) nei soggetti sani.

Distribuzione

Futibatib è legato per circa il 95% alle proteine plasmatiche, prevalentemente all'albumina e all'α1-glicoproteina acida. Il volume di distribuzione apparente stimato era pari a 66,1 L (17,5%).

Biotrasformazione

Futibatib è prevalentemente metabolizzato dal CYP3A (40-50%) nonché dalla coniugazione con glutatione (50-60%) *in vitro*. Dopo somministrazione orale di una singola dose di 20 mg di futibatib radiomarcato in soggetti adulti di sesso maschile sani, la principale frazione correlata al farmaco nel plasma era futibatib immodificato (59,19% della totale radioattività del campione) in uno studio sull'equilibrio di massa negli esseri umani [¹⁴C] condotto su soggetti adulti di sesso maschile sani, seguito da un metabolita inattivo, un coniugato della cisteinil-glicina TAS-06-22952 (a >10% della dose).

Eliminazione

L'emivita di eliminazione media ($t_{1/2}$) di futibatini è stata di 2,94 (CV del 26,5%) ore e la media geometrica della clearance apparente (CL/F) è stata di 19,8 L/h (23,0%).

Escrezione

Dopo una singola dose orale di 20 mg di futibatini radiomarcato in soggetti adulti di sesso maschile sani, circa il 64% della dose è stata rinvenuta nelle feci e il 6% nelle urine. L'escrezione di futibatini in forma immodificata è stata trascurabile nelle urine o nelle feci.

Interazioni tra medicinali

Effetto di futibatini sugli enzimi CYP

Studi *in vitro* indicano che futibatini non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A e non induce CYP2B6 o CYP3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Effetto di futibatini sui trasportatori del farmaco

Studi *in vitro* hanno indicato che futibatini ha inibito P-gp e BCRP, ma non ha inibito OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 o MATE2K a concentrazioni clinicamente rilevanti. Futibatini è un substrato di P-gp e BCRP *in vitro*. L'inibizione della BCRP non dovrebbe comportare variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione di futibatini.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nell'esposizione sistemica (meno del 25% differenza nell'AUC) di futibatini in base a età (18 - 82 anni), sesso, razza/etnia, peso corporeo (36 - 152 kg), insufficienza renale da lieve a moderata o insufficienza epatica. L'effetto di insufficienza renale grave e dialisi renale in stadio terminale della malattia renale sull'esposizione di futibatini non è noto (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, l'esposizione sistemica a seguito di una singola dose di futibatini è stata simile nei soggetti con compromissione della funzionalità epatica lieve (classe A di Child-Pugh), moderata (classe B di Child-Pugh) o grave (classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafo 4.2).

Rapporto esposizione-risposta

L'aumento dose-dipendente dei livelli ematici dei fosfati è stato osservato in seguito all'intervallo di dose di futibatini da 4 mg a 24 mg una volta al giorno.

Non sono state osservate relazioni esposizione-efficacia statisticamente significative per l'ORR entro l'intervallo di esposizione prodotto dal regime di futibatini 20 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

I principali risultati tossicologici in seguito alla somministrazione a dosi ripetute di futibatini in ratti e cani sono stati correlati all'attività farmacologica di futibatini come un inibitore irreversibile dell'FGFR, tra cui aumento di fosfati inorganici e calcio nel plasma, mineralizzazione ectopica in diversi organi e tessuti, lesioni a carico di ossa/cartilagine a esposizioni di futibatini inferiori rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose clinica di 20 mg. Le lesioni della cornea sono state riscontrate solo nei ratti. Questi effetti sono stati reversibili a eccezione della mineralizzazione ectopica.

Genotossicità

Futibatini non è risultato mutageno *in vitro* nel saggio di mutazione inversa batterica (test di Ames). È stato positivo nel test di aberrazione cromosomica *in vitro* in colture di cellule del polmone di criceto cinese (CHL/IU), ma negativo nel test del micronucleo su cellule del midollo osseo nel ratto e non ha indotto danno al DNA nel comet test nei ratti. Pertanto, futibatini è in generale non

genotossico.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con futibatini.

Compromissione della fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità dedicati con futibatini. In studi sulla tossicità a dosi ripetute, la somministrazione orale di futibatini non ha comportato eventuali risultati dose-correlati con probabilità di causare una compromissione della fertilità negli organi riproduttivi maschili o femminili.

Tossicità per lo sviluppo

La somministrazione orale di futibatini a ratti in stato di gravidanza durante il periodo di organogenesi ha comportato il 100% delle perdite post-impianto a 10 mg/kg al giorno (circa 3,15 volte l'esposizione umana in base all'AUC alla dose clinica raccomandata). A 0,5 mg/kg al giorno (circa 0,15 volte l'esposizione umana in base all'AUC alla dose clinica raccomandata) sono stati osservati una riduzione del peso corporeo fetale medio e un aumento delle malformazioni scheletriche e viscerali fetali, comprese variazioni dei vasi sanguigni maggiori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)

Amido di mais

Lattosio monoidrato

Sodio lauril solfato

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Idrossipropilcellulosa (E463)

Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)

Macrogol

Biossido di titanio (E171)

Agente lucidante

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister laminati in PVC/PCTFE con lamina di rivestimento in alluminio con una compressa per cavità.

Ogni blister contiene una fornitura per 7 giorni di compresse rivestite sigillate all'interno di una confezione a portafoglio in cartone ripiegato nelle tre seguenti confezioni per dose:

- Dose di 20 mg al giorno: ogni confezione a portafoglio contiene 35 compresse (5 compresse una volta al giorno).
- Dose di 16 mg al giorno: ogni confezione a portafoglio contiene 28 compresse (4 compresse una volta al giorno).
- Dose di 12 mg al giorno: ogni confezione a portafoglio contiene 21 compresse (3 compresse una volta al giorno).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lytgobi 4 mg compresse

EU/1/23/1741/001

EU/1/23/1741/002

EU/1/23/1741/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 luglio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2023

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.