

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lytgobi 4 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de futibatinib.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 5,4 mg de monohydrate de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé rond (6 mm), blanc, portant les inscriptions « 4MG » au recto et « FBN » au verso.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Lytgobi en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), ayant progressé après au moins une précédente ligne de traitement systémique.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Lytgobi doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints d'un cancer des voies biliaires.

La présence de fusions ou de réarrangements du gène FGFR2 doit être confirmée par un test diagnostique approprié avant l'initiation du traitement par Lytgobi.

#### Posologie

La dose initiale recommandée est de 20 mg de futibatinib, par voie orale une fois par jour.

Si une dose de futibatinib est oubliée pendant plus de 12 heures ou si des vomissements surviennent après la prise d'une dose, il ne faut pas prendre de dose supplémentaire et le traitement doit être repris avec la dose suivante prévue.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

Pour tous les patients, des restrictions alimentaires qui limitent la consommation de phosphate sont recommandées dans le cadre de la prise en charge de l'hyperphosphatémie. Un traitement de réduction des phosphates doit être instauré lorsque le taux de phosphates sériques est  $\geq 5,5$  mg/dL. Si le taux de

phosphates sériques est  $> 7$  mg/dL, la dose de futibatinib doit être modifiée en fonction de la durée et de la gravité de l'hyperphosphatémie (voir Tableau 2). Une hyperphosphatémie prolongée peut provoquer une minéralisation des tissus mous, y compris la calcification cutanée, la calcification vasculaire, et la calcification myocardique (voir rubrique 4.4).

Si le traitement par Lytgoi est arrêté ou si le taux de phosphates sériques diminue en dessous des valeurs normales, le traitement de réduction des phosphates et le régime alimentaire doivent être interrompus. Une hypophosphatémie sévère peut se manifester par de la confusion, des crises d'épilepsie, des résultats neurologiques focaux, une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire, une faiblesse musculaire, une rhabdomyolyse et une anémie hémolytique.

#### Ajustement posologique en raison d'une interaction médicamenteuse

##### *Utilisation concomitante de futibatinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A*

L'administration concomitante de futibatinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole, doit être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si cela n'est pas possible, en s'appuyant sur une surveillance attentive de la tolérance, une réduction de la dose de futibatinib au palier inférieur suivant doit être envisagée.

##### *Utilisation concomitante de futibatinib avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A*

L'administration concomitante de futibatinib et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 tels que la rifampicine devra être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si cela n'est pas possible, une augmentation progressive de la dose de futibatinib, basée sur une surveillance attentive de la tolérance, doit être envisagée.

#### Prise en charge des toxicités

Des modifications de la dose ou l'interruption de l'administration doivent être envisagées pour la prise en charge des toxicités. Les paliers de réduction de la dose recommandée sont indiqués dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Paliers de réduction de la dose recommandée de futibatinib**

Dose	Niveaux de réduction de la dose	
	Premier	Deuxième
20 mg par voie orale, une fois par jour	16 mg par voie orale, une fois par jour	12 mg par voie orale, une fois par jour

Le traitement doit être arrêté définitivement si le patient est incapable de tolérer 12 mg de futibatinib une fois par jour.

Les modifications de la dose pour l'hyperphosphatémie sont indiquées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Modifications de la dose pour l'hyperphosphatémie**

Effet indésirable	Modification de la dose de futibatinib
Phosphates sériques $\geq 5,5$ mg/dL - $\leq 7$ mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initier le traitement de réduction des phosphates et surveiller chaque semaine le taux de phosphates sériques</li> <li>Le futibatinib doit être poursuivi à la dose actuelle</li> </ul>
Phosphates sériques $> 7$ mg/dL - $\leq 10$ mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initier/intensifier le traitement de réduction des phosphates et surveiller chaque semaine le taux de phosphates sériques ET</li> <li>Réduire la dose de futibatinib à la dose immédiatement inférieure <ul style="list-style-type: none"> <li>Si les phosphates sériques reviennent à <math>\leq 7,0</math> mg/dL dans les 2 semaines après la réduction de la dose, continuer à cette dose réduite</li> <li>Si les phosphates sériques ne sont pas à <math>\leq 7,0</math> mg/dL dans les 2 semaines, réduire davantage le futibatinib à la dose immédiatement inférieure</li> <li>Si les phosphates sériques ne sont pas à <math>\leq 7,0</math> mg/dL dans les 2 semaines après la deuxième réduction de dose,</li> </ul> </li> </ul>

	suspendre le futibatinib jusqu'à ce que les phosphates sériques soient à $\leq 7,0$ mg/dL puis reprendre à la dose précédant la suspension
Phosphates sériques $> 10$ mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initier/intensifier le traitement de réduction des phosphates et surveiller les phosphates sériques une fois par semaine ET</li> <li>Suspendre le futibatinib jusqu'à ce que les phosphates soient à <math>\leq 7,0</math> mg/dL et reprendre le futibatinib à la dose immédiatement inférieure</li> <li>Arrêter définitivement le futibatinib si les phosphates sériques ne sont pas à <math>\leq 7,0</math> mg/dL dans les 2 semaines suivant 2 réductions de dose</li> </ul>

Les modifications de la dose pour le décollement rétinien séreux sont indiquées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Modifications de la dose pour un décollement rétinien séreux**

Effet indésirable	Modification de la dose de futibatinib
Asymptomatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poursuivre le futibatinib à la dose actuelle. La surveillance doit être effectuée comme décrit à la rubrique 4.4.</li> </ul>
Diminution modérée de l'acuité visuelle (meilleure acuité visuelle corrigée de 20/40 ou plus ou $\leq 3$ lignes de vision réduite par rapport au résultat de référence) ; limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre le futibatinib. En cas d'amélioration lors des examens suivants, le futibatinib doit être repris au palier de dose immédiatement inférieur.</li> <li>Si les symptômes réapparaissent ou persistent ou s'il n'y a aucune amélioration à l'examen, l'arrêt définitif du futibatinib doit être envisagé en fonction de l'état clinique.</li> </ul>
Diminution marquée de l'acuité visuelle (meilleure acuité visuelle corrigée de 20/40 ou $> 3$ lignes de vision réduite par rapport au résultat de référence jusqu'à 20/200) ; limitation des activités de la vie quotidienne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre le futibatinib jusqu'à la résolution. En cas d'amélioration lors des examens suivants, le futibatinib peut être repris à 2 paliers de dose inférieurs.</li> <li>Si les symptômes réapparaissent ou persistent ou s'il n'y a aucune amélioration à l'examen, l'arrêt définitif du futibatinib doit être envisagé en fonction de l'état clinique.</li> </ul>
Acuité visuelle inférieure à 20/200 dans l'œil atteint ; limitation des activités de la vie quotidienne	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'arrêt définitif du futibatinib doit être envisagé en fonction de l'état clinique.</li> </ul>

Les modifications de dose pour d'autres effets indésirables sont indiquées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Modifications de la dose en cas d'autres effets indésirables**

Autres effets indésirables	Grade 3 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre le futibatinib jusqu'à résolution de la toxicité à un grade 1 ou au niveau initial base, puis reprendre le futibatinib <ul style="list-style-type: none"> <li>pour les toxicités hématologiques résolues dans un délai d'une semaine, à la dose précédant l'interruption du traitement.</li> <li>pour d'autres effets indésirables, à la dose immédiatement inférieure.</li> </ul> </li> </ul>
	Grade 4 <sup>a</sup>	Arrêter définitivement le futibatinib

<sup>a</sup> Gravité telle que définie par le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE version 4.03).

## Populations particulières

### *Patients âgés*

Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) (voir rubrique 5.1).

### *Insuffisance rénale*

Un ajustement posologique n'est pas nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [CLcr] 30-89 ml/min selon l'estimation de Cockcroft-Gault). Il n'existe aucune donnée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr  $<30$  ml/min) ou pour les patients atteints de maladie rénale au stade terminal sous hémodialyse intermittente et, par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être effectuée (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'administration de futibatinib pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh, classe A), modérée (Child-Pugh, classe B) ou sévère (Child-Pugh, classe C). Cependant, aucune donnée de sécurité n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de futibatinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Lytgobi doit être administré par voie orale. Les comprimés doivent être pris avec ou sans nourriture, approximativement à la même heure chaque jour. Les comprimés doivent être avalés en entier afin de s'assurer que la dose complète est administrée.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Hyperphosphatémie

L'hyperphosphatémie est un effet pharmacodynamique attendu avec l'administration de futibatinib (voir rubrique 5.1). Une hyperphosphatémie prolongée peut causer une minéralisation des tissus mous, y compris la calcification cutanée, la calcification vasculaire et la calcification myocardique, l'anémie, l'hyperparathyroïdie, et l'hypocalcémie qui peuvent provoquer des crampes musculaires, l'allongement de l'intervalle QT et des arythmies (voir rubrique 4.2).

Les recommandations pour la prise en charge de l'hyperphosphatémie comprennent la restriction des phosphates alimentaires, l'administration d'un traitement réduisant les phosphates et la modification de la dose si nécessaire (voir rubrique 4.2).

Le traitement de réduction des phosphates a été utilisé par 83,4 % des patients pendant le traitement par futibatinib (voir rubrique 4.8).

### Décollement rétinien séreux

Le futibatinib peut provoquer des décollements rétinien séreux, qui peuvent se manifester par des symptômes tels qu'une vision trouble, des corps flottants dans le champ visuel ou une photopsie (voir rubrique 4.8). Ces symptômes peuvent avoir une influence modérée sur l'aptitude de certains patients à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.7).

Un examen ophtalmologique doit être effectué avant le début du traitement, 6 semaines après le début du traitement et en urgence à tout moment en cas de symptômes visuels. En cas de décollement rétinien séreux, il convient de suivre les recommandations sur les modifications de la dose (voir rubrique 4.2).

Pendant la conduite de l'étude clinique, il n'y avait aucune surveillance de routine, notamment de tomographie par cohérence optique (TCO), pour détecter un décollement rétinien séreux asymptomatique ; par conséquent, l'incidence de décollement rétinien séreux asymptomatique sous futibatinib est inconnue.

Une attention particulière est nécessaire pour les patients qui présentent des troubles oculaires cliniquement significatifs, tels que les atteintes de la rétine, y compris mais sans s'y limiter, rétinopathie séreuse centrale, dégénérescence maculaire/rétinienne, rétinopathie diabétique, et antécédents de décollement de la rétine.

#### Sécheresse oculaire

Le futibatinib peut provoquer une sécheresse oculaire (voir rubrique 4.8). Les patients doivent utiliser un hydratant ophtalmique, afin de prévenir ou traiter la sécheresse oculaire, si nécessaire.

#### Toxicité embryo-fœtale

Sur la base du mécanisme d'action et des résultats d'une étude animale (voir rubrique 5.3), le futibatinib peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée chez les femmes en âge de procréer et chez les hommes ayant une partenaire en âge de procréer pendant le traitement par Lytgobi et pendant 1 semaine après la fin du traitement. Des moyens de contraception barrières doivent être utilisés comme deuxième forme de contraception, pour éviter une grossesse (voir rubrique 4.6). Un test de grossesse doit être réalisé avant l'initiation du traitement afin d'exclure une grossesse.

#### Association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée, car elle peut augmenter la concentration plasmatique du futibatinib (voir rubriques 4.2 et 4.5).

#### Association avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée, car elle peut réduire la concentration plasmatique du futibatinib (voir rubriques 4.2 et 4.5).

#### Lactose

Lytgobi contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sodium

Lytgobi contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Effets d'autres médicaments sur le futibatinib

##### Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de doses multiples de 200 mg d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté la  $C_{max}$  du futibatinib de 51 % et l'ASC de 41 % après une dose orale unique de 20 mg de futibatinib. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple, clarithromycine, itraconazole) pourrait augmenter la concentration plasmatique du futibatinib et doit être évitée. Si ce n'est pas possible, une réduction de la dose de futibatinib au palier de dose immédiatement inférieur en fonction de la tolérance observée doit être envisagée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante de doses multiples de 600 mg de rifampicine, un inducteur puissant du

CYP3A, a diminué la  $C_{\max}$  du futibatinib de 53 % et l'ASC de 64 % après une dose orale unique de 20 mg de futibatinib. Par conséquent, l'utilisation concomitante des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A (par exemple, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, éfavirenz, rifampicine) pourrait diminuer la concentration plasmatique du futibatinib et doit être évitée. Si cela n'est pas possible, une augmentation progressive de la dose de futibatinib, basée sur une surveillance attentive de la tolérance, doit être envisagée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Inhibiteurs de la P-gp

L'administration concomitante de doses multiples de 200 mg de quinidine, un inhibiteur de la P-gp, a augmenté la  $C_{\max}$  du futibatinib de 8 % et l'ASC<sub>inf</sub> de 17 % après une dose orale unique de 20 mg de futibatinib. Par conséquent, il est peu probable que l'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp ait un effet clinique pertinent sur l'exposition au futibatinib.

#### Inhibiteurs de la pompe à protons

Les ratios des moyennes géométriques de futibatinib pour la  $C_{\max}$  et l'ASC étaient de 108 % et 105 % respectivement, en cas d'administration concomitante avec le lansoprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) chez des sujets sains par rapport au futibatinib seul. Par conséquent, il est peu probable que l'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons ait un effet clinique pertinent sur l'exposition au futibatinib.

#### Effets du futibatinib sur d'autres médicaments

##### Effet du futibatinib sur le substrat du CYP3A

Les ratios des moyennes géométriques du midazolam (un substrat sensible du CYP3A) pour la  $C_{\max}$  et l'ASC étaient de 95 % et 91 % respectivement, en cas d'administration concomitante avec le futibatinib chez des sujets sains par rapport au midazolam seul. Par conséquent, il est peu probable que l'administration concomitante de futibatinib ait un effet clinique pertinent sur l'exposition aux substrats du CYP3A.

##### Effet du futibatinib sur les substrats de la P-gp

Les ratios des moyennes géométriques de la digoxine (un substrat sensible de la P-gp) pour la  $C_{\max}$  et l'ASC<sub>inf</sub> étaient de 95 % et 100 %, respectivement, en cas d'administration concomitante avec le futibatinib chez des sujets sains, par rapport à la digoxine seule. Par conséquent, il est peu probable que l'administration concomitante de futibatinib ait un effet clinique pertinent sur l'exposition aux substrats de la P-gp.

##### Effet du futibatinib sur les substrats de la BCRP

Les ratios des moyennes géométriques de la rosuvastatine (un substrat sensible de la BCRP) pour la  $C_{\max}$  et l'ASC<sub>inf</sub> étaient de 110 % et 113 %, respectivement, en cas d'administration concomitante avec le futibatinib chez des sujets sains, par rapport à la rosuvastatine seule. Par conséquent, il est peu probable que l'administration concomitante de futibatinib ait un effet clinique pertinent sur l'exposition aux substrats de la BCRP.

##### Effet du futibatinib sur les substrats du CYP1A2

Des études *in vitro* indiquent que le futibatinib pourrait induire le CYP1A2. L'administration concomitante de futibatinib et de substrats sensibles au CYP1A2 (par ex., olanzapine, théophylline) pourrait diminuer leur exposition et donc affecter leur activité.

#### Contraceptifs hormonaux

On ignore actuellement si le futibatinib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique. Par conséquent, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux à action systémique doivent ajouter un moyen de contraception barrière pendant le traitement par Lytobi et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose (voir rubrique 4.6).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Une méthode de contraception efficace doit être utilisée chez les femmes en âge de procréer et chez les hommes ayant une partenaire en âge de procréer pendant le traitement par Lytgobi et pendant 1 semaine après la fin du traitement. Étant donné que l'effet du futibatinib sur le métabolisme et l'efficacité des contraceptifs n'a pas été étudié, des moyens de contraception barrières doivent être utilisés comme deuxième forme de contraception, pour éviter une grossesse.

### Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du futibatinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryotoxique (voir rubrique 5.3). Lytgobi ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice escompté pour les femmes l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

On ignore si le futibatinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Lytgobi et pendant une semaine après la dernière dose.

### Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'impact du futibatinib sur la fertilité humaine. Aucune étude de fertilité animale n'a été menée avec le futibatinib (voir rubrique 5.3). Sur la base de la pharmacologie du futibatinib, une altération de la fertilité masculine et féminine ne peut pas être exclue.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le futibatinib a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient de conseiller aux patients d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines au cas où ils ressentiraient de la fatigue ou des troubles de la vue pendant le traitement par Lytgobi (voir rubrique 4.4).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) étaient les suivants : hyperphosphatémie (89,7 %), trouble unguéal (44,1 %), constipation (37,2 %), alopecie (35,2 %), diarrhée (33,8 %), bouche sèche (31,0 %), fatigue (31,0 %), nausées (28,3 %), peau sèche (27,6 %), élévation des ASAT (26,9 %), douleurs abdominales (24,8 %), stomatite (24,8 %), vomissements (23,4 %), érythrodysesthésie palmo-plantaire (22,8 %), arthralgie (21,4 %), diminution de l'appétit (20,0 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient l'occlusion intestinale (1,4 %) et la migraine (1,4 %).

Un arrêt définitif du traitement en raison d'effets indésirables a été rapporté chez 7,6 % des patients ; l'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement était la stomatite (1,4 %), tous les autres effets indésirables étant des événements uniques.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 5 résume les effets indésirables survenant chez 145 patients traités dans la population indiquée de l'étude TAS-120-101. La durée médiane d'exposition au futibatinib était de 8,87 mois (min : 0,5, max : 31,7). Les effets indésirables sont classés en fonction de la Classification MedDRA des classes de systèmes d'organes (MedDRA System Organ Class, SOC). Les catégories de fréquence sont : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) et fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.



**Tableau 5 : Réactions indésirables observées dans la population indiquée de l'étude TAS-120-101 (N = 145) – fréquence rapportée par l'incidence des événements apparus sous traitement**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Réactions indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyperphosphatémie Baisse de l'appétit Hyponatrémie Hypophosphatémie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dysgueusie
	Fréquent	Migraine
Affections oculaires	Très fréquent	Sécheresse oculaire
	Fréquent	Décollement rétinien séreux <sup>a</sup>
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Stomatite Diarrhée Nausées Constipation Bouche sèche Vomissements Douleurs abdominales
	Fréquent	Occlusion intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Érythrodysesthésie palmo-plantaire Trouble unguéal <sup>b</sup> Sécheresse cutanée Alopécie
	Très fréquent	Myalgie Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
Investigations	Très fréquent	Élévation des transaminases hépatiques

<sup>a</sup> Comprend le décollement rétinien séreux, le décollement de l'épithélium pigmenté de la rétine, la présence de liquide sous-rétinien, la chorioretinopathie, l'œdème maculaire et la maculopathie. Voir ci-dessous « *Décollement rétinien séreux* ».

<sup>b</sup> Comprend la toxicité unguéale, la sensibilité du lit unguéal, le trouble unguéal, la décoloration unguéale, la dystrophie unguéale, l'hypertrophie unguéale, l'infection unguéale, la pigmentation unguéale, l'onychalgie, l'onychoclasie, l'oncholyse, l'onchomadèse, l'onchomycose et la paronychie.

#### Description d'effets indésirables particuliers

##### Hyperphosphatémie

Une hyperphosphatémie a été rapportée chez 89,7 % des patients traités par futibatinib et 27,6 % des patients ont présenté des événements de grade 3, définis comme un taux de phosphates sériques > 7 mg/dL et ≤ 10 mg/dL, indépendamment des symptômes cliniques. Le délai médian d'apparition de l'hyperphosphatémie, tous grades confondus, était de 6,0 jours (intervalle : 3,0 à 117,0 jours).

Aucun de ces effets n'était de grade 4 ou 5, n'était grave ou n'a conduit à l'arrêt du traitement par futibatinib. Une interruption de la dose est survenue chez 18,6 % des patients et une réduction de la dose chez 17,9 % des patients. L'hyperphosphatémie était gérable par une restriction des phosphates alimentaires et/ou l'administration d'un traitement réduisant les phosphates et/ou une modification de la dose.

Des recommandations pour la prise en charge de l'hyperphosphatémie sont fournies dans les rubriques 4.2 et 4.4.

##### Décollement rétinien séreux

Des décollements rétiens séreux sont survenus chez 6,2 % des patients traités par futibatinib. Ces effets étaient tous de grades 1 ou 2. Une interruption de la dose est survenue chez 2,1 % des patients et

une réduction de la dose chez 2,1 % des patients. Aucune de ces réactions n'a entraîné l'arrêt du futibatinib. Le décollement rétinien séreux était généralement gérable.

Des recommandations pour la prise en charge du décollement rétinien séreux sont fournies aux rubriques 4.2 et 4.4.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucune information sur le surdosage du futibatinib.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase, Code ATC : L01 EN04

#### Mécanisme d'action

La signalisation constitutive du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) peut favoriser la prolifération et la survie des cellules malignes. Le futibatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui inhibe de manière irréversible les FGFR 1, 2, 3 et 4 par liaison covalente. Le futibatinib a présenté une activité inhibitrice *in vitro* contre les mutations de résistance au FGFR2 (*N550H*, *V565I*, *E566G*, *K660M*).

#### Effets pharmacodynamiques

##### Phosphates sériques

Le futibatinib a augmenté le taux sérique de phosphates du fait de l'inhibition du FGFR. Un traitement de réduction des phosphates ainsi que des modifications de dose sont recommandés pour la prise en charge de l'hyperphosphatémie : voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8.

#### Efficacité et sécurité cliniques

TAS-120-101, une étude multicentrique, en ouvert, à un seul bras, a évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi du futibatinib chez les patients précédemment traités pour un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé non résécable ou métastatique. Les patients ayant déjà reçu un traitement dirigé contre le FGFR ont été exclus. La population évaluable pour l'efficacité est constituée de 103 patients ayant progressé pendant ou après au moins une chimiothérapie antérieure à base de gemcitabine et de platine et présentant une fusion (77,7 %) ou un réarrangement (22,3 %) du FGFR2, tel que déterminé par des tests effectués dans des laboratoires centraux ou locaux.

Les patients ont reçu le futibatinib par voie orale une fois par jour, à une dose de 20 mg jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Le principal critère d'efficacité était le taux de réponse objective (TRO), déterminé par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1, la durée de la réponse (DdR) étant un critère d'évaluation secondaire clé.

L'âge médian était de 58 ans (intervalle : 22 à 79 ans), 22,3 % avaient  $\geq 65$  ans, 56,3 % étaient des femmes, 49,5 % étaient Caucasiens. Tous (100 %) les patients présentaient un indice de performance ECOG initial de 0 (46,6 %) ou 1 (53,4 %). Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement systémique antérieure, 30,1 % avaient reçu deux lignes de traitement antérieures et 23,3 % avaient reçu 3 lignes de traitement antérieures ou plus. Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur à base de platine, dont 91 % avec un traitement antérieur à base de gemcitabine/cisplatine.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 6. Le délai médian de réponse était de 2,5 mois (intervalle de 0,7–7,4 mois).

**Tableau 6 : Résultats d'efficacité**

	<b>Population évaluable pour l'efficacité (N = 103)</b>
TRO (IC à 95 %) <sup>a</sup>	42 % (32 ; 52)
Réponse partielle (N)	42 % (43)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC à 95 %) <sup>b</sup>	9,7 (7,6 ; 17,1)
Estimations de Kaplan-Meier de la durée de réponse (IC à 95 %)	
3 mois	100 (100 ; 100)
6 mois	85,1 (69,8 ; 93,1)
9 mois	52,8 (34,2 ; 68,3)
12 mois	37,0 (18,4 ; 55,7)

TRO = réponse complète + réponse partielle

IC = intervalle de confiance Remarque : Les données proviennent du CRI selon les critères RECIST v1.1 et les réponses complètes et partielles sont confirmées.

<sup>a</sup>L'IC à 95 % a été calculé en utilisant la méthode de Clopper-Pearson.

<sup>b</sup>L'IC à 95 % a été établi en s'appuyant sur une transformation log-log de l'IC pour la fonction de la survie.

En plus de l'analyse primaire présentée ici, une analyse intermédiaire a été menée sans qu'il soit prévu d'interrompre l'étude. Les résultats des deux analyses étaient cohérents. L'analyse primaire pour la DdR censurait les patients dans les cas suivants : nouveau traitement anticancéreux, progression de la maladie ou décès après deux évaluations tumorales manquées ou plus, ou au moins 21 jours après l'arrêt du traitement.

#### Patients âgés

Dans l'étude clinique sur le futibatinib, 22,3 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence dans l'efficacité n'a été détectée entre ces patients et les patients de < 65 ans.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lytgobi dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cholangiocarcinome. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

#### Approbation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du futibatinib a été évaluée chez des patients atteints d'un cancer avancé et ayant reçu 20 mg une fois par jour, sauf indication contraire.

Le futibatinib présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses compris entre 4 et 24 mg. L'état d'équilibre a été atteint après la première dose avec un ratio d'accumulation moyen géométrique de 1,03. La moyenne géométrique de l'ASC<sub>0-∞</sub> était de 790 ng-h/mL (44,7 % du gCV) et la C<sub>max-ss</sub> de 144 ng/mL (50,3 % ddu gCV) à la posologie recommandée de 20 mg une fois par jour.

#### Absorption

Le délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t<sub>max</sub>) était de 2 heures

(intervalle : 1,2 à 22,8).

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du futibatinib n'a été observée après l'administration d'un repas riche en graisses et en calories (900 à 1 000 calories, les graisses représentant environ 50 % du contenu calorique total du repas) chez des sujets sains.

#### Distribution

Le futibatinib est lié à environ 95 % aux protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine et à l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution estimé était de 66,1 L (17,5 %).

#### Biotransformation

Le futibatinib est principalement métabolisé par le CYP3A (40-50 %), ainsi que par la conjugaison du glutathion (50-60 %) *in vitro*. Après l'administration orale d'une dose unique de 20 mg de futibatinib radiomarké à des sujets sains adultes de sexe masculin, la principale fraction liée au médicament dans le plasma était le futibatinib inchangé (59,19 % de la radioactivité totale de l'échantillon) dans une étude du bilan massique du [ $^{14}$ C] chez des sujets adultes sains de sexe masculin, suivi d'un métabolite inactif, un conjugué de cystéinyglycine (TAS-06-22952) (à > 10 % de la dose).

#### Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne ( $t_{1/2}$ ) du futibatinib était de 2,94 (26,5 % CV) heures et la moyenne géométrique de la clairance apparente (CL/F) était de 19,8 L/h (23,0 %).

#### Excrétion

Après une dose orale unique d'environ 20 mg de futibatinib radiomarké administrée à des sujets sains adultes de sexe masculin, environ 64 % de la dose a été récupérée dans les fèces et 6 % dans les urines. L'excrétion du futibatinib sous forme inchangée était négligeable, dans l'urine ou les fèces.

#### Interactions médicamenteuses

##### Effet du futibatinib sur les enzymes CYP

Des études *in vitro* indiquent que le futibatinib n'inhibe pas les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A, et n'induit pas les enzymes CYP2B6 ou CYP3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes.

##### Effet du futibatinib sur les transporteurs de médicaments

Les études *in vitro* ont indiqué que le futibatinib n'inhibait pas OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ou MATE2K à des concentrations cliniquement pertinentes. Le futibatinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP *in vitro*. L'inhibition de la BCRP ne devrait pas entraîner de changement cliniquement pertinent dans l'exposition du futibatinib. L'inhibition de la P-gp n'a pas entraîné un effet cliniquement pertinent sur l'exposition au futibatinib *in vivo* (voir rubrique 4.5).

#### Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans l'exposition systémique (moins de 25 % de différence dans l'ASC) du futibatinib n'a été observée en fonction de l'âge (18 - 82 ans), du sexe, de la race/origine ethnique, du poids corporel (36 - 152 kg), d'une insuffisance rénale légère à modérée ou d'une insuffisance hépatique. L'effet d'une insuffisance rénale grave et d'une dialyse rénale en cas d'insuffisance rénale de stade terminal sous exposition au futibatinib est inconnue (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

Comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'exposition systémique après l'administration d'une dose unique de futibatinib était similaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh, classe A), modérée (Child-Pugh, classe B) ou sévère (Child-Pugh, classe C) (voir rubrique 4.2).

#### Relation exposition-réponse

Une augmentation dose-dépendante des niveaux de phosphatémie a été observée suite à

l'administration de futibatinib 4 mg à 24 mg, une fois par jour.

Aucune relation exposition-efficacité statistiquement significative n'a été observée pour le TRO dans l'intervalle d'exposition produit par une administration du futibatinib à 20 mg par jour.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Toxicité à doses répétées

Les principaux résultats toxicologiques après l'administration de doses répétées de futibatinib chez le rat et le chien étaient liés à l'activité pharmacologique du futibatinib en tant qu'inhibiteur irréversible du FGFR, notamment une augmentation du phosphore et du calcium inorganiques dans le plasma, une minéralisation ectopique dans divers organes et tissus, des lésions dans les os/cartilages à des expositions au futibatinib inférieures à l'exposition humaine à la dose clinique de 20 mg. Des lésions de la cornée ont été observées uniquement chez le rat. Ces effets étaient réversibles, à l'exception de la minéralisation ectopique.

#### Génotoxicité

Le futibatinib n'était pas mutagène *in vitro* dans le test de mutation inverse sur bactéries (Ames). Il s'est révélé positif dans le test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules pulmonaires de hamster chinois en culture (CHL/IU), mais négatif dans le test du micronoyau sur moelle osseuse chez le rat et n'a pas induit de dommages de l'ADN dans le test des comètes chez le rat. Ainsi, le futibatinib est globalement non génotoxique.

#### Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec le futibatinib.

#### Troubles de la fertilité

Aucune étude de fertilité dédiée n'a été menée sur le futibatinib. Dans les études de toxicité à doses répétées, l'administration orale de futibatinib n'a donné lieu à aucun effet lié à la dose susceptible d'entraîner une altération de la fertilité des organes reproducteurs mâles ou femelles.

#### Toxicité pour le développement

L'administration orale de futibatinib à des rates gravides pendant la période d'organogenèse a entraîné une perte post-implantation de 100 % à 10 mg/kg par jour (environ 3,15 fois l'exposition humaine par ASC à la dose clinique recommandée). À 0,5 mg/kg par jour (environ 0,15 fois l'exposition humaine par ASC à la dose clinique recommandée), une réduction du poids corporel moyen du fœtus, une augmentation des malformations squelettiques et viscérales du fœtus, y compris des modifications majeures des vaisseaux sanguins, ont été observées.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Contenu du comprimé

Mannitol (E421)  
Amidon de maïs  
Lactose monohydraté  
Laurilsulfate de sodium  
Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose (E464)  
Macrogol

Dioxyde de titane (E171)

Agent de lustrage

Stéarate de magnésium

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE avec une feuille d'aluminium au dos, avec un comprimé par cavité. Chaque plaquette contient un approvisionnement de 7 jours de comprimés pelliculés scellés à l'intérieur d'un étui en carton pliable dans les trois présentations suivantes :

- dose quotidienne de 20 mg : Chaque étui contient 35 comprimés (5 comprimés une fois par jour).
- dose quotidienne de 16 mg : Chaque étui contient 28 comprimés (4 comprimés une fois par jour).
- dose quotidienne de 12 mg : Chaque étui contient 21 comprimés (3 comprimés une fois par jour).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination du produit.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Taiho Pharma Netherlands B.V.

Barbara Strozzi laan 201

1083HN Amsterdam

Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lytgobi 4 mg comprimés

EU/1/23/1741/001

EU/1/23/1741/002

EU/1/23/1741/003

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation: 04 juillet 2023

Date de dernier renouvellement : 02 juin 2025

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**



## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

## **E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-bis, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité du futibatinib chez les patients adultes atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusions ou réarrangements du FGFR2 ayant progressé après au moins une ligne	octobre 2027

Description	Date
précédente de traitement systémique, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de FOENIX-CCA4 (TAS-120-205), une étude de phase 2 du futibatinib à la dose initiale de 20 mg 1 fois/j (bras A) et 16 mg 1 fois/j (bras B) chez ces patients.	

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR PLAQUETTE THERMOFORMEE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lytgobi 4 mg comprimés pelliculés  
futibatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de futibatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

21 comprimés  
28 comprimés  
35 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Utilisation par voie orale

dose quotidienne de 12 mg  
dose quotidienne de 16 mg  
dose quotidienne de 20 mg

Prendre trois comprimés une fois par jour  
Prendre quatre comprimés une fois par jour  
Prendre cinq comprimés une fois par jour

Jour 1  
Jour 2  
Jour 3  
Jour 4  
Jour 5  
Jour 6  
Jour 7

Pousser le comprimé de l'autre côté.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Taiho Pharma Netherlands B.V.  
Barbara Strozziilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lytgobi 4 mg

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D</b>
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lytgobi 4 mg  
futibatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



## **B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### **Lytgobi 4 mg comprimés pelliculés** futibatinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Lytgobi et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lytgobi ?
3. Comment prendre Lytgobi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lytgobi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Lytgobi et dans quels cas est-il utilisé ?**

Lytgobi contient la substance active futibatinib, qui appartient à un groupe de médicaments anticancéreux appelés inhibiteurs de tyrosine kinase. Il bloque l'action d'une protéine dans la cellule, appelée récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR), qui aide à réguler la croissance cellulaire. Les cellules cancéreuses peuvent avoir une forme anormale de cette protéine. En bloquant le FGFR, le futibatinib peut empêcher la croissance de ces cellules cancéreuses.

Lytgobi est utilisé seul (en monothérapie) pour traiter les adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (également appelé cholangiocarcinome) qui s'est propagé ou qui ne peut être retiré par chirurgie chez les patients ayant déjà reçu un traitement antérieur, et dont la tumeur présente un certain type d'anomalie de « FGFR ».

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lytgobi ?**

**Ne prenez pas Lytgobi** si vous êtes allergique au futibatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

#### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Lytgobi dans les cas suivants :

- vous avez été informé(e) que vous avez un taux élevé de phosphate dans le sang (hyperphosphatémie) d'après un résultat d'analyse sanguine
- des problèmes de vision ou oculaires tels que des problèmes de rétine (couches de tissu nerveux situées à l'arrière de l'œil sensibles à la lumière)

Des examens des yeux sont recommandés :

- avant de commencer le traitement par Lytgobi ;

- 6 semaines après le début du traitement ou à tout moment en cas de problèmes visuels ou oculaires.

Lytgobi peut provoquer un décollement séreux de la rétine (la rétine se détache de sa position normale). Les symptômes comprennent une vision floue, des éclairs lumineux dans le champ de vision (photopsie) et de petites formes sombres se déplaçant dans le champ de vision (corps flottants). Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des troubles de la vision.

Lytgobi peut entraîner des taux élevés de phosphate dans le sang et conduire à une accumulation de minéraux tels que le calcium dans différents tissus de votre corps. Votre médecin peut vous prescrire des modifications de votre régime alimentaire, un traitement hypophosphorant, ou modifier voire arrêter le traitement par Lytgobi, si nécessaire. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des lésions cutanées douloureuses, des crampes musculaires, un engourdissement ou des picotements autour de la bouche, ou un rythme cardiaque anormal.

Lytgobi peut nuire au bébé à naître. Si vous êtes une femme en âge de procréer ou si votre partenaire est apte à procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose de Lytgobi. Comme on ignore si Lytgobi diminue l'efficacité des médicaments contraceptifs, des moyens de contraception barrières doivent être appliqués en plus de ces médicaments pour éviter une grossesse.

### Enfants et adolescents

Lytgobi ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans. On ne sait pas si ce médicament est sûr et efficace dans cette tranche d'âge.

### Autres médicaments et Lytgobi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, vous devez en informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants afin que le médecin puisse décider si votre traitement doit être modifié :

- **itraconazole** : un médicament pour traiter les infections fongiques
- **clarithromycine** : médicaments pour traiter certaines infections
- **rifampicine** : un médicament pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections
- **carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital** : médicaments pour traiter l'épilepsie
- **éfavirenz** : médicament pour traiter l'infection par le VIH
- **théophylline** : un médicament pour traiter des troubles respiratoires
- **olanzapine** : un médicament pour gérer les symptômes de troubles de santé mentale

### Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- **Grossesse/Contraception : informations pour les femmes**

Vous ne devez pas débuter de grossesse pendant le traitement par Lytgobi, car ce médicament peut être nocif pour votre enfant. Un test de grossesse doit être effectué avant d'initier le traitement, et les femmes susceptibles de débuter une grossesse doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 1 semaine après la dernière dose de Lytgobi. Des moyens de contraception barrières doivent être appliqués comme deuxième forme de contraception pour éviter une grossesse. Consultez votre médecin pour discuter des méthodes de contraception les plus adaptées pour vous.

- **Contraception : information pour les hommes**

Vous ne devez pas concevoir un enfant pendant le traitement par Lytgobi, car ce médicament peut être nocif pour le bébé. Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant 1 semaine après la dernière dose de Lytgobi.

- **Allaitement**

Ne pas allaiter pendant le traitement par Lytgobi et pendant 1 semaine après la dernière dose. En effet, on ne sait pas si Lytgobi peut passer dans le lait maternel et pourrait donc nuire à votre bébé.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Lytgobi peut provoquer des effets secondaires tels que la fatigue ou des troubles de la vision. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si cela se produit.

**Lytgobi contient du lactose et du sodium**

Ce médicament contient du lactose (présent dans le lait ou les produits laitiers). Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment prendre Lytgobi**

Le traitement par Lytgobi doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du cancer des voies biliaires. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

**La dose recommandée est de**

5 comprimés de Lytgobi 4 mg (20 mg de futibatinib au total) pris par voie orale une fois par jour. Votre médecin adaptera la dose ou arrêtera le traitement si nécessaire.

**Mode d'administration**

Avalez le comprimé entier avec un verre d'eau à la même heure chaque jour. Lytgobi peut être pris avec de la nourriture ou entre les repas. Les comprimés doivent être avalés en entier afin de s'assurer que la dose complète est prise.

**Durée du traitement**

Prendre Lytgobi tant qu'il est prescrit par le médecin.

**Si vous avez pris plus de Lytgobi que vous n'auriez dû**

Informez immédiatement votre médecin si vous avez pris plus de Lytgobi que vous n'auriez dû.

**Si vous oubliez de prendre Lytgobi**

- Si vous oubliez une dose de Lytgobi pendant 12 heures ou moins, prenez la dose manquée dès que vous vous en rendez compte.
- Si vous oubliez une dose de Lytgobi pendant plus de 12 heures, ignorez la dose manquée. Ensuite, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas une dose double de Lytgobi si vous souffrez de vomissements. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle prévue.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

**Si vous arrêtez de prendre Lytgobi**

N'arrêtez pas de prendre Lytgobi sans l'approbation de votre médecin car cela pourrait réduire le succès du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Si vous présentez l'un des effets indésirables graves ci-dessous, contactez votre médecin immédiatement.** Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Migraine
- Occlusion intestinale

#### **Autres effets indésirables**

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez tout autre effet indésirable. Ces effets indésirables peuvent se produire selon les fréquences suivantes :

#### **Très fréquent** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- augmentation ou réduction des taux de phosphate observés dans les analyses sanguines
- un faible taux de sodium observé dans les analyses sanguines
- ongles se détachant du lit unguéal, mauvaise formation de l'ongle, changement de couleur des ongles
- constipation
- diarrhée
- bouche sèche
- vomissements
- douleurs abdominales
- perte de cheveux (alopécie)
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- sécheresse cutanée
- taux élevés d'enzymes hépatiques observés dans les analyses de sang
- nausée
- inflammation de la muqueuse de la bouche (stomatite)
- diminution de l'appétit
- sécheresse des yeux
- rougeur, gonflement, desquamation ou sensibilité, principalement sur les mains ou les pieds (syndrome « main-pied »)
- altération du goût
- douleur musculaire
- douleur articulaire

#### **Fréquent** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Troubles oculaires, notamment inflammation des yeux ou de la cornée (partie antérieure de l'œil), vision trouble, apparition soudaine de petites formes sombres se déplaçant dans le champ de vision (corps flottants) et éclairs lumineux dans le champ de vision (photopsie).

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer directement les effets indésirables via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Lytgobi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la plaquette après

EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Que contient Lytgobi**

- La substance active est le futibatiniib.  
Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de futibatiniib.
- Les autres composants sont :  
Noyau du comprimé : amidon de maïs, crospovidone, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline et lauril sulfate de sodium (voir rubrique 2, « Lytgobi contient du lactose et du sodium »).  
Pelliculage : hypromellose, macrogols et dioxyde de titane  
*Agent lustrant* : stéarate de magnésium

### **Comment se présente Lytgobi et contenu de l'emballage extérieur**

Lytgobi 4 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés ronds et blancs portant l'inscription « 4MG » sur une face et « FBN » sur l'autre.

Les comprimés de Lytgobi sont conditionnés dans une plaquette scellée à l'intérieur d'un étui pliable contenant un approvisionnement de 7 jours comme suit :

- dose quotidienne de 20 mg : Chaque étui contient 35 comprimés (5 comprimés une fois par jour).
- dose quotidienne de 16 mg : Chaque étui contient 28 comprimés (4 comprimés une fois par jour).
- dose quotidienne de 12 mg : Chaque étui contient 21 comprimés (3 comprimés une fois par jour).

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Taiho Pharma Netherlands B.V.  
Barbara Strozziilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Pays-Bas

### **Fabricant**

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

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.