

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lytgobi 4 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg futibatinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 5,4 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ronde (6 mm), witte, filmomhulde tablet met in reliëf “4MG” op één zijde en “FBN” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lytgobi monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom met een fusie of herschikking van fibroblastgroeifactorreceptor 2 (FGFR2) dat gevorderd is na minstens één eerdere lijn systemische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Lytgobi moet worden gestart door een arts met ervaring in de diagnosestelling en behandeling van patiënten met galwegkanker.

De aanwezigheid van FGFR2-genfusies of -herschikkingen moet bevestigd worden door een geschikte diagnostische test vóór aanvang van de behandeling met Lytgobi.

Dosering

De aanbevolen startdosering is 20 mg futibatinib eenmaal daags oraal ingenomen.

Als een dosis futibatinib wordt gemist met 12 uur of meer, of de patiënt braakt na het nemen van een dosis, mag geen extra dosis worden genomen en moet de behandeling worden voortgezet op het volgende geplande dosismoment.

De behandeling moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Voor alle patiënten wordt een fosfaatarm dieet aanbevolen als onderdeel van het beheer voor hyperfosfatemie. Een fosfaatverlagende behandeling moet worden gestart als de serumfosfaatspiegel $\geq 5,5$ mg/dl is. Als de serumfosfaatspiegel > 7 mg/dl is, moet de dosis futibatinib worden aangepast op

basis van de duur en ernst van de hyperfosfatemie (zie tabel 2). Langdurige hyperfosfatemie kan leiden tot mineralisatie van de weke delen, met inbegrip van cutane verkalking, vasculaire verkalking en myocardiale verkalking (zie rubriek 4.4).

Als de behandeling met Lytgobi is gestopt of de serumfosfaatspiegel onder het normale bereik valt, moeten de fosfaatverlagende behandeling en het dieet worden stopgezet. Ernstige hypofosfatemie kan gepaard gaan met verwardheid, convulsies, focale neurologische bevindingen, hartfalen, ademhalingsproblemen, spierzwakte, rabdomyolyse en hemolytische anemie.

Dosisaanpassing omwille van geneesmiddelinteractie

Gelijktijdig gebruik van futibatinib met krachtige CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening van futibatinib met krachtige CYP3A4-remmers, zoals itraconazol, moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 en 4.5). Als dit niet mogelijk is, moet op basis van nauwkeurige controle van de verdraagbaarheid een dosisvermindering van futibatinib tot het volgende lagere niveau worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik van futibatinib met krachtige of matige CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van futibatinib met krachtige of matige CYP3A4-inductoren, zoals rifampicine, moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 en 4.5). Als dit niet mogelijk is, moet op basis van nauwkeurige controle van de verdraagbaarheid een geleidelijke dosisverhoging van futibatinib worden overwogen.

Beheer van toxiciteit

Dosisaanpassingen of onderbreking van de dosis moet worden overwogen voor het beheer van toxiciteit. De aanbevolen dosisverlagingsniveaus worden vermeld in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen niveaus van dosisverlaging van futibatinib

Dosis	Niveaus van dosisverlaging	
	Eerste	Tweede
20 mg eenmaal daags, oraal ingenomen	16 mg eenmaal daags, oraal ingenomen	12 mg eenmaal daags, oraal ingenomen

De behandeling moet permanent worden gestaakt als de patiënt 12 mg futibatinib eenmaal daags niet verdraagt.

Dosisaanpassingen voor hyperfosfatemie worden weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Dosisaanpassingen voor hyperfosfatemie

Bijwerking	Dosisaanpassing futibatinib
Serumfosfaat $\geq 5,5$ mg/dl - ≤ 7 mg/dl	- Fosfaatverlagende behandeling starten en serumfosfaat wekelijks controleren - Futibatinib dient te worden voortgezet in de huidige dosering
Serumfosfaat > 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	- Fosfaatverlagende behandeling starten/intensiveren en serumfosfaat wekelijks controleren, EN - Dosis verlagen tot de volgende lagere dosis futibatinib - Als serumfosfaat binnen 2 weken na dosisvermindering daalt naar $\leq 7,0$ mg/dl, deze verlaagde dosis voortzetten - Als serumfosfaat niet binnen 2 weken daalt naar $\leq 7,0$ mg/dl, futibatinib verder verlagen tot de volgende lagere dosis - Als serumfosfaat niet binnen 2 weken na de tweede dosisverlaging daalt naar $\leq 7,0$ mg/dl, dan futibatinib onderbreken totdat serumfosfaat $\leq 7,0$ mg/dl is en hervatten met de dosis voorafgaand aan de onderbreking
Serumfosfaat	Fosfaatverlagende behandeling starten/intensiveren en

> 10 mg/dl	serumfosfaat wekelijks controleren, EN • Futibatinib onderbreken tot fosfaat $\leq 7,0$ mg/dl is en futibatinib hervatten in de volgende lagere dosering • Futibatinib definitief stopzetten als serumfosfaat niet daalt naar $\leq 7,0$ mg/dl binnen 2 weken na 2 dosisverlagingen
------------	--

Dosisaanpassingen voor ernstige netvliesloslating worden in tabel 3 weergegeven.

Tabel 3: Dosisaanpassingen voor ernstige netvliesloslating

Bijwerking	Dosisaanpassing futibatinib
Asymptotisch	• Futibatinib voortzetten in huidige dosering. Controle moet worden uitgevoerd zoals beschreven in rubriek 4.4.
Matige afname van het gezichtsvermogen (beste gecorrigeerde gezichtsscherpte van 20/40 of beter, of afname van het gezichtsvermogen van ≤ 3 lijnen ten opzichte van baseline); beperking in instrumentele activiteiten van het dagelijks leven	• Futibatinib onderbreken. Als er verbetering is bij het volgende onderzoek, moet futibatinib worden hervat op het eerstvolgende lagere niveau. • Als de symptomen terugkeren of aanhouden of als onderzoek niet verbetert, moet permanente stopzetting van futibatinib worden overwogen op basis van de klinische status.
Duidelijke afname van het gezichtsvermogen (beste gecorrigeerde gezichtsscherpte erger dan 20/40, of afname van het gezichtsvermogen van > 3 lijnen ten opzichte van baseline tot 20/200); beperking in activiteiten van het dagelijks leven	• Futibatinib onderbreken tot verdwijning. Als er verbetering is bij het volgende onderzoek, mag futibatinib worden hervat aan twee niveaus lager. • Als de symptomen terugkeren, aanhouden of onderzoek niet verbetert, moet permanente stopzetting van futibatinib worden overwogen op basis van de klinische status.
Gezichtsvermogen van het aangedane oog slechter dan 20/200; beperking in activiteiten van het dagelijks leven	• Het definitief stopzetten van futibatinib moet worden overwogen op basis van de klinische status.

Dosisaanpassingen voor andere bijwerkingen worden in tabel 4 weergegeven.

Tabel 4: Dosisaanpassingen voor andere bijwerkingen

Andere bijwerkingen	Graad 3 ^a	• Futibatinib onderbreken totdat de toxiciteit afneemt tot graad 1 of baseline, daarna futibatinib hervatten – met de dosis voorafgaand aan de onderbreking voor hematologische toxiciteiten die binnen 1 week oplossen. – met de volgende lagere dosis voor andere bijwerkingen.
	Graad 4 ^a	Stop definitief met futibatinib

^a Ernst zoals gedefinieerd door de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE versie 4.03).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Voor oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar) is geen specifieke dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.1).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CLcr] 30 tot 89 ml/min berekend aan de hand van Cockcroft-Gault). Er zijn geen

gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) of voor patiënten met nierziekte in het eindstadium met intermitterende hemodialyse. Daarom kan er geen dosisaanpassing worden aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing vereist bij het toedienen van futibatinib aan patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A), matige (Child-Pugh-klasse B) of ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis. Er zijn echter geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van futibatinib bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Lytgobi is bedoeld voor oraal gebruik. De tabletten mogen met of zonder voedsel worden ingenomen, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. De tabletten moeten in hun geheel ingeslikt worden om ervoor te zorgen dat de volledige dosis wordt toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperfosfatemie

Hyperfosfatemie is een farmacodynamisch effect dat verwacht wordt bij toediening van futibatinib (zie rubriek 5.1). Langdurige hyperfosfatemie kan leiden tot mineralisatie van de weke delen, met inbegrip van cutane verkalking, vasculaire verkalking en myocardiale verkalking, anemie, hyperparathyreoïdie en hypocalciëmie die kan leiden tot spierkrampen, QT-intervalverlenging en aritmieën (zie rubriek 4.2).

Aanbevelingen voor beheer van hyperfosfatemie omvatten een fosfaatarm dieet, toediening van fosfaatverlagende therapie en zo nodig dosisaanpassing (zie rubriek 4.2).

Fosfaatverlagende therapie werd gebruikt bij 83,4 % van de patiënten tijdens behandeling met futibatinib (zie rubriek 4.8).

Sereuze netvliesloslating

Futibatinib kan leiden tot ernstige netvliesloslating, die zich kan presenteren met symptomen zoals wazig zicht, visuele glasvochttroebeling of fotopsie (zie rubriek 4.8). Dit kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen matig beïnvloeden (zie rubriek 4.7).

Oftalmologisch onderzoek dient te worden uitgevoerd vóór de start van de behandeling, 6 weken daarna en met spoed in het geval van visuele symptomen. Voor gevallen van ernstige netvliesloslating moeten de richtlijnen omtrent dosisaanpassingen worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Tijdens de uitvoering van het klinisch onderzoek was er geen routinematige controle, ook geen netvliesscan (optical coherence tomography, OCT), voor het detecteren van asymptomatische ernstige netvliesloslating; omwille hiervan is de incidentie van asymptomatische ernstige netvliesloslating met futibatinib niet bekend.

Er moet een zorgvuldige afweging worden gemaakt bij patiënten met klinisch significante medische oogaandoeningen, zoals retinale aandoeningen, inclusief onder andere centrale sereuze retinopathie, maculaire/retinale degeneratie, diabetische retinopathie, en netvliesloslating in de voorgeschiedenis.

Droge ogen

Futibatinib kan droge ogen veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten oculaire demulcentia

gebruiken om droge ogen te voorkomen of te behandelen, indien nodig.

Embryonale en foetale toxiciteit

Op basis van het werkingsmechanisme en de bevindingen in een onderzoek bij dieren (zie rubriek 5.3) kan futibatinib foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Zwangere vrouwen moeten worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus. Een effectieve methode van anticonceptie moet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden en bij mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden tijdens de behandeling met Lytgobi; dit tot 1 week na voltooiing van de behandeling. Barrièremethodes moeten worden toegepast als tweede vorm van anticonceptie om zwangerschap te voorkomen (zie rubriek 4.6). Een zwangerschapstest moet worden uitgevoerd alvorens te starten met de behandeling om zwangerschap uit te sluiten.

Combinatie met krachtige CYP3A-remmers

Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A-remmers dient te worden vermeden, omdat dit de plasmaconcentratie van futibatinib kan verhogen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Combinatie met krachtige of matige CYP3A-inductoren

Gelijktijdig gebruik van krachtige of matige CYP3A-inductoren dient te worden vermeden, omdat dit de plasmaconcentratie van futibatinib kan verlagen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Lactose

Lytgobi bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op futibatinib

CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 200 mg itraconazol, een krachtige CYP3A-remmer, verhoogde de $C_{\max}$ van futibatinib met 51% en de AUC met 41% na een enkele orale dosis van 20 mg futibatinib. Het gelijktijdige gebruik van krachtige CYP3A-remmers (bijvoorbeeld claritromycine, itraconazol) kan daarom de plasmaconcentratie futibatinib verhogen en dient te worden vermeden. Als dit niet mogelijk is, moet een verlaging van de dosis futibatinib naar het eerstvolgende lagere niveau op basis van verdraagbaarheid worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 600 mg rifampicine, een krachtige CYP3A-inductor, verlaagde de $C_{\max}$ van futibatinib met 53% en de AUC met 64% na een enkele orale dosis van 20 mg futibatinib. Het gelijktijdige gebruik van krachtige of matige CYP3A-inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, efavirenz, rifampicine) kan daarom de plasmaconcentratie futibatinib verlagen en dient te worden vermeden. Als dit niet mogelijk is, moet op basis van nauwkeurige controle van verdraagbaarheid een geleidelijke dosisverhoging van futibatinib worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

P-gp-remmers

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 200 mg kinidine, een P-gp-remmer, verhoogde de $C_{\max}$ van futibatinib met 8% en de AUC_{inf} met 17% na een enkele orale dosis van 20 mg futibatinib. Daarom is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van P-gp-remmers een klinisch relevant effect heeft op de blootstelling aan futibatinib.

Protonpompremmers

De geometrisch gemiddelde verhoudingen van futibatinib voor $C_{\max}$ en AUC waren respectievelijk 108% en 105% bij gelijktijdige toediening bij gezonde proefpersonen met lansoprazol (een protonpompremmer) ten opzichte van futibatinib-monotherapie. Daarom is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van protonpompremmers een klinisch relevant effect heeft op de blootstelling aan futibatinib.

Effect van futibatinib op andere geneesmiddelen

Effect van futibatinib op CYP3A-substraat

De geometrisch gemiddelde verhoudingen van midazolam (een CYP3A-gevoelig substraat) voor $C_{\max}$ en AUC waren respectievelijk 95% en 91% bij gelijktijdige toediening bij gezonde proefpersonen met futibatinib ten opzichte van midazolam-monotherapie. Daarom is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van futibatinib een klinisch relevant effect heeft op de blootstelling van CYP3A-substraten.

Effect van futibatinib op P-gp-substraten

De geometrisch gemiddelde verhoudingen voor $C_{\max}$ en $AUC_{\inf}$ van digoxine (een gevoelig P-gp-substraat) waren respectievelijk 95% en 100% bij gelijktijdige toediening bij gezonde proefpersonen met futibatinib ten opzichte van digoxine-monotherapie. Daarom is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van futibatinib een klinisch relevant effect heeft op de blootstelling van P-gp-substraten.

Effect van futibatinib op BCRP-substraten

De geometrisch gemiddelde verhoudingen voor $C_{\max}$ en $AUC_{\inf}$ van rosuvastatine (een gevoelig BCRP-substraat) waren respectievelijk 110% en 113% bij gelijktijdige toediening bij gezonde proefpersonen met futibatinib ten opzichte van rosuvastatine-monotherapie. Daarom is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van futibatinib een klinisch relevant effect heeft op de blootstelling van BCRP-substraten.

Effect van futibatinib op CYP1A2-substraten

In-vitro-onderzoeken tonen aan dat futibatinib mogelijk CYP1A2 kan induceren. Gelijktijdige toediening van futibatinib met CYP1A2-gevoelige substraten (bijv. olanzapine, theofylline) kan blootstelling aan de substraten verlagen en daarmee van invloed zijn op hun activiteit.

Hormonale anticonceptiemiddelen

Het is momenteel niet bekend of futibatinib de effectiviteit van systemisch werkende hormonale anticonceptiemiddelen vermindert. Daarom dienen vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptie gebruiken daarnaast ook een barrièremethode te gebruiken tijdens de behandeling met Lytgobi en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Een effectieve anticonceptiemethode moet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden en bij mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden tijdens de behandeling met Lytgobi tot 1 week na voltooiing van de behandeling. Aangezien het effect van futibatinib op het metabolisme en de werkzaamheid van anticonceptie niet onderzocht zijn, moeten barrièremethoden worden gebruikt als een tweede vorm van anticonceptie om zwangerschap te voorkomen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van futibatinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is embryo-foetale toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Lytgobi mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij de potentiële voordelen voor vrouwen het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of futibatinib of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Lytgobi en gedurende 1 week na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van futibatinib op de menselijke vruchtbaarheid. Vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren werd niet uitgevoerd met futibatinib (zie rubriek 5.3). Op basis van de farmacologie van futibatinib kunnen stoornissen van de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid niet worden uitgesloten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Futibatinib heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd om voorzichtig te zijn bij het rijden of bij het bedienen van machines als ze last hebben van vermoeidheid of visuele stoornissen tijdens de behandeling met Lytgobi (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende ($\geq 20\%$) bijwerkingen waren hyperfosfatemie (89,7%), nagelaandoeningen (44,1%), obstipatie (37,2%), alopecia (35,2%), diarree (33,8%), droge mond (31,0%), vermoeidheid (31,0%), misselijkheid (28,3%), droge huid (27,6%), ASAT verhoogd (26,9%), buikpijn (24,8%), stomatitis (24,8%), braken (23,4%), palmoplantaire erythrodysesthesie (22,8%), artralgie (21,4%) en verminderde eetlust (20,0%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren darmobstructie (1,4%) en migraine (1,4%).

Definitieve stopzetting vanwege bijwerkingen werd gemeld bij 7,6% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerking die leidde tot stopzetting van de dosering was stomatitis (1,4%), alle andere bijwerkingen traden eenmalig op.

Tabel met lijst van bijwerkingen

Tabel 5 geeft een overzicht van de bijwerkingen die optraden bij 145 patiënten behandeld in de aangegeven populatie van het TAS-120-101-onderzoek. De mediane duur van de blootstelling aan futibatinib was 8,87 maanden (min: 0,5; max: 31,7). Bijwerkingen worden vermeld volgens de systeem/orgaanklassen (SOC) van MedDRA. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$) en vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5: Bijwerkingen waargenomen in de aangegeven populatie in het TAS-120-101-onderzoek (N = 145) – frequentie gemeld volgens incidentie van tijdens de behandeling optredende voorvallen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hyperfosfatemie Verminderde eetlust Hyponatriëmie Hypofosfatemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Dysgeusie
	Vaak	Migraine
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Droge ogen
	Vaak	Sereuze netvliesloslating ^a
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Stomatitis Diarree Misselijkheid Obstipatie

		Droge mond Braken Buikpijn
	Vaak	Darmobstructie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Palmoplantaire erythrodysesthesie Nagelaandoeningen ^b Droge huid Alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid
Onderzoeken	Zeer vaak	Levertransaminasen verhoogd

^a Inclusief sereuze netvliesloslating, loslating van retinaal gepigmenteerd epithelium, subretinaal vocht, chorioretinopathie, macula-oedeem en maculopathie. Zie hieronder “Sereuze netvliesloslating”.

^b Inclusief nageltoxiciteit, gevoeligheid van nagelbed, nagelstoornis, nagelverkleuring, nageldystrofie, nagelhypertrofie, nagelinfectie, nagelpigmentatie, onychalgie, onychoclase, onycholyse, onychomadese, onychomycose en paronychia.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Hyperfosfatemie

Hyperfosfatemie werd gemeld bij 89,7% van de patiënten behandeld met futibatinib, waarbij 27,6% voorvallen had van graad 3, gedefinieerd als serumfosfaat > 7 mg/dl en ≤ 10 mg/dl, ongeacht de klinische symptomen. De mediane tijd tot het begin van hyperfosfatemie van elke graad was 6,0 dagen (bereik: 3,0 tot 117,0 dagen).

Geen van de reacties was graad 4 of 5 in ernst, ernstig of resulteerde in stopzetting van futibatinib. Dosisonderbreking was nodig bij 18,6% van de patiënten en dosisverlaging bij 17,9% van de patiënten. Hyperfosfatemie was beheersbaar met een fosfaatarm dieet en/of toediening van fosfaatverlagende behandeling en/of dosisaanpassing.

Aanbevelingen voor beheer van hyperfosfatemie worden vermeld in rubriek 4.2 en 4.4.

Sereuze netvliesloslating

Sereuze netvliesloslating trad op bij 6,2% van patiënten behandeld met futibatinib. De reacties waren graad 1 of 2 in ernst. Dosisonderbreking was nodig bij 2,1% van de patiënten en dosisverlaging bij 2,1% van de patiënten. Geen van de reacties leidde tot stopzetting van futibatinib. Sereuze netvliesloslating was doorgaans behandelbaar.

Aanbevelingen voor het beheer van ernstige netvliesloslating worden vermeld in rubriek 4.2 en 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering van futibatinib.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01 EN04

Werkingsmechanisme

Signalering door constitutieve fibroblastgroeifactorreceptor (FGFR) kan de verspreiding en overleving van maligne cellen ondersteunen. Futibatinib is een tyrosinekinaseremmer die FGFR 1, 2, 3, en 4 onomkeerbaar remt door middel van covalente binding. Futibatinib vertoonde *in vitro* een remmende werking tegen FGFR2-resistentiemutaties (*N550H*, *V565I*, *E566G*, *K660M*).

Farmacodynamische effecten

Serumfosfaat

Futibatinib verhoogde de serumfosfaatspiegel als gevolg van FGFR-remming. Fosfaatverlagende therapie en dosisaanpassingen worden aanbevolen voor het beheersen van hyperfosfatemie: zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

TAS-120-101 was een multicentrisch, open-label-, eenarmig onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van futibatinib bij eerder behandelde patiënten met niet-resecteerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd intrahepatisch cholangiocarcinoom. Patiënten met eerdere FGFR-gerichte behandeling werden uitgesloten. De werkzaamheidspopulatie bestond uit 103 patiënten die progressie vertoonden op of na minimaal 1 eerdere op gemcitabine en platina gebaseerde chemotherapie en die FGFR2-fusie (77,7%) of herschikking (22,3%) hadden zoals bepaald door tests uitgevoerd bij het centraal laboratorium of bij lokale laboratoria.

Patiënten kregen futibatinib oraal eenmaal daags in een dosis van 20 mg totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad. De primaire werkzaamheidsuitkomsten waren het objectief responspercentage (objective response rate, ORR) zoals bepaald door een onafhankelijke beoordelingscommissie (independent review committee, IRC) volgens RECIST v1.1, met duur van respons (duration of response, DOR) als belangrijkste secundaire eindpunt.

De mediane leeftijd was 58 jaar (bereik: 22 tot 79 jaar), 22,3% was ≥ 65 jaar, 56,3% was vrouw en 49,5% was blank. Alle (100%) patiënten hadden een baseline Eastern Cooperative Oncology Group- (ECOG-) prestatiestatus van 0 (46,6%) of 1 (53,4%). Alle patiënten hadden ten minste één eerdere lijn systemische therapie gehad, 30,1% had 2 eerdere lijnen van therapie gehad, en 23,3% had 3 of meer eerdere lijnen van therapie gehad. Alle patiënten hadden eerder een platinabevattende behandeling gehad, waaronder 91% met eerder gemcitabine/cisplatine.

De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 6. De mediane tijd tot respons was 2,5 maanden (bereik: 0,7 tot 7,4 maanden).

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten

	Werkzaamheid evalueerbare populatie (N = 103)
ORR (95%-BI) ^a	42% (32; 52)
Partiële respons (N)	42% (43)
De gemiddelde duur van respons (maanden) (95%-BI) ^b	9,7 (7,6; 17,1)
Kaplan-Meier-schattingen van de duur van respons (95%-BI)	
3 maanden	100 (100; 100)
6 maanden	85,1 (69,8; 93,1)
9 maanden	52,8 (34,2; 68,3)
12 maanden	37,0 (18,4; 55,7)

ORR = complete respons + partiële respons

BI = betrouwbaarheidsinterval

Let op: gegevens zijn van IRC volgens RECIST v1.1, en volledige en gedeeltelijke responsen zijn bevestigd.

^a Het 95%-BI is berekend met behulp van de Clopper–Pearson-methode

^b Het 95%-BI is opgesteld op basis van een log-log-getransformeerde BI voor de overlevingsfunctie.

Naast de hier gepresenteerde primaire analyse werd een tussentijdse analyse uitgevoerd zonder plannen om het onderzoek te stoppen. De resultaten van beide analyses waren consistent. De primaire analyse voor DoR omvatte censurering voor nieuwe antikankerbehandeling, progressieve ziekte of overlijden na twee of meer gemiste evaluaties van de tumor of ten minste 21 dagen na stopzetting van de behandeling.

Oudere patiënten

In het klinisch onderzoek naar futibatinib was 22,3% van de patiënten 65 jaar en ouder. Er werd geen verschil inzake werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en patiënten < 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lytgobi in alle subgroepen van pediatrische patiënten met cholangiocarcinoom. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van futibatinib werd geëvalueerd bij patiënten met gevorderde kanker die 20 mg eenmaal daags kregen toegediend, tenzij anders vermeld.

Futibatinib toont een lineaire farmacokinetiek in het dosisbereik van 4 tot 24 mg. De *steady state* werd bereikt na de eerste dosis met een geometrisch gemiddelde accumulatieverhouding van 1,03. De geometrisch gemiddelde AUC_{ss} in *steady state* was 790 ng·h/ml (44,7%-gCV) en C_{max,ss} was 144 ng/ml (50,3%-gCV) bij de aanbevolen dosis van 20 mg eenmaal daags.

Absorptie

Mediane tijd om een piekplasmaconcentratie te bereiken (t_{max}) was 2 uur (bereik: 1,2 tot 22,8 uur).

Geen klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek van futibatinib werden waargenomen na toediening van een vetrijke en calorierijke maaltijd (900 calorieën tot 1.000 calorieën met ongeveer 50% van de totale calorische inhoud van de maaltijd uit vetten) bij gezonde proefpersonen.

Distributie

Futibatinib is voor ongeveer 95% gebonden aan humane plasmaproteïnen, hoofdzakelijk aan albumine en α-1-zuurglycoproteïne. Het geschatte schijnbare distributievolume was 66,1 l (17,5%).

Biotransformatie

Futibatinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A (40-50%) en glutathionconjugatie (50-60%) *in vitro*. Na orale toediening van een enkele dosis radioactief gelabeld futibatinib van 20 mg aan gezonde volwassen mannelijke proefpersonen, was de belangrijkste geneesmiddelgerelateerde component in plasma onveranderd futibatinib (59,19% van de totale radioactiviteit van het monster) in een menselijk [¹⁴C]-massabalansonderzoek bij gezonde volwassen mannelijke proefpersonen, gevolgd door een niet-actieve metaboliet, een cysteïnylglycineconjugaat, TAS-06-22952 (> 10% van de dosis).

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) van futibatinib was 2,94 (26,5%-CV) uur en de

geometrisch gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) was 19,8 l/h (23,0%).

Uitscheiding

Na een éénmalige orale dosis van 20 mg radioactief gelabeld futibatinib aan gezonde mannelijke proefpersonen, werd ongeveer 64% van de dosis teruggevonden in de feces en 6% in de urine. Futibatinib uitgescheiden in ongewijzigde vorm was verwaarloosbaar in urine of feces.

Geneesmiddeleninteracties

Effect van futibatinib op CYP-enzymen

In-vitro-onderzoeken tonen aan dat futibatinib geen remming veroorzaakt van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A, en geen CYP2B6 of CYP3A4 induceert in klinisch relevante concentraties.

Effect van futibatinib op geneesmiddeltransporters

In-vitro-onderzoeken tonen aan dat futibatinib geen remming veroorzaakte van OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 of MATE2K in klinisch relevante concentraties. Futibatinib is een substraat van P-gp en BCRP *in vitro*. Remming van BCRP resulteert waarschijnlijk niet in klinisch relevante veranderingen in de blootstelling aan futibatinib. Remming van P-gp leidde niet tot een klinisch relevant effect op de blootstelling aan futibatinib *in vivo* (zie rubriek 4.5)

Speciale populaties

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in de systemische blootstelling (minder dan 25% verschil in AUC) aan futibatinib waargenomen op basis van leeftijd (18-82 jaar), geslacht, etnische achtergrond, lichaamsgewicht (36-152 kg), lichte tot matige nierfunctiestoornis, of leverinsufficiëntie. Het effect van ernstige nierfunctiestoornis en dialyse bij nierziekte in eindstadium op blootstelling aan futibatinib is onbekend (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

In vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie was systemische blootstelling na een enkele dosis futibatinib vergelijkbaar bij patiënten met milde (Child-Pugh-klasse A), matige (Child-Pugh-klasse B) of ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Relatie blootstelling-respons

Dosisafhankelijke toename van het fosfaatgehalte in het bloed werd waargenomen na eenmaal daags futibatinib in het dosisbereik 4 mg tot 24 mg.

Geen statistisch significante relaties tussen blootstelling en werkzaamheid werden waargenomen voor ORR binnen het blootstellingsbereik geproduceerd door futibatinib 20 mg eenmaal daags.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Herhaalde-dosistoxiciteit

De belangrijkste toxicologische bevindingen na toediening van herhaalde doses futibatinib bij zowel ratten als honden waren gerelateerd aan de farmacologische activiteit van futibatinib als een onomkeerbare remmer van FGFR, waaronder verhoogde anorganisch fosfor en calcium in plasma, ectopische mineralisatie in diverse organen en weefsels, laesies in bot/kraakbeen bij blootstellingen aan futibatinib lager dan de menselijke blootstelling bij de klinische dosis van 20 mg. Alleen bij ratten werden corneale laesies gevonden. Deze effecten waren omkeerbaar, met uitzondering van ectopische mineralisatie.

Genotoxiciteit

Futibatinib was niet mutageen *in vitro* in de bacteriële omgekeerde mutatietest (Ames-test). Het was positief in de chromosoomafwijkingstest *in vitro* in gekweekte longcellen van de Chinese hamster (CHL/IU), maar negatief in de beenmergmicronucleustest bij ratten en heeft geen DNA-schade geïnduceerd in de Comet-assay bij ratten. Futibatinib is daarom over het algemeen niet-genotoxisch.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met futibatinib.

Verminderde vruchtbaarheid

Gerichte vruchtbaarheidsonderzoeken met futibatinib werden niet uitgevoerd. Bij toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses resulteerde orale toediening van futibatinib niet in enige dosisgerelateerde bevindingen van mogelijk verminderde vruchtbaarheid in mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen.

Ontwikkelingstoxiciteit

Orale toediening van futibatinib aan zwangere ratten tijdens de periode van organogenese leidde tot 100% verlies na implantatie bij 10 mg/kg per dag (ongeveer 3,15 keer de menselijke blootstelling [AUC] bij de aanbevolen klinische dosis). Bij 0,5 mg/kg per dag (ongeveer 0,15 keer de menselijke blootstelling [AUC] bij de aanbevolen klinische dosis), werd een verlaagd gemiddeld foetaal lichaamsgewicht en een toename in foetale skeletale en viscerale misvormingen, waaronder variaties in een groot bloedvat, waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol (E421)
Maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Natriumdodecylsulfaat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Macrogolen
Titaniumdioxide (E171)

Glansmiddel

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gelamineerde PVC/PCTFE-blisterverpakkingen met achterzijde van aluminiumfolie met één tablet per holte. Elke blisterverpakking bevat voor 7 dagen aan filmomhulde tabletten, vastgemaakt in een uitklapbaar kartonnen mapje in de volgende drie dosisverpakkingen:

- Dagelijkse dosis van 20 mg: elk mapje bevat 35 tabletten (5 tabletten eenmaal daags).
- Dagelijkse dosis van 16 mg: elk mapje bevat 28 tabletten (4 tabletten eenmaal daags).
- Dagelijkse dosis van 12 mg: elk mapje bevat 21 tabletten (3 tabletten eenmaal daags).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lytgobi 4 mg tabletten

EU/1/23/1741/001

EU/1/23/1741/002

EU/1/23/1741/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 juli 2023

Datum van laatste verlenging: 2 juni 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid te bevestigen van futibatinib bij volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom met FGFR2-fusies of herschikkingen dat erger is geworden na ten minste één eerdere systemische therapie, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van FOENIX-CCA4 (TAS-120-205), een fase 2-onderzoek met futibatinib in een startdosering van 20 mg QD (groep A) en 16 mg QD (groep B) bij dergelijke patiënten.	Oktober 2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OPVOUWBARE MAP VOOR BLISTERVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lytgobi 4 mg filmomhulde tabletten
futibatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg futibatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 tabletten
28 tabletten
35 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

Dosis: 12 mg per dag
Dosis: 16 mg per dag
Dosis: 20 mg per dag

Neem eenmaal daags drie tabletten in
Neem eenmaal daags vier tabletten in
Neem eenmaal daags vijf tabletten in

Dag 1
Dag 2
Dag 3
Dag 4
Dag 5
Dag 6
Dag 7

Druk de tablet door naar de ommezijde.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Taiho Pharma Netherlands B.V.
Barbara Strozziilaan 201
1083 HN Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lytgobi 4 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lytgobi 4 mg
futibatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lytgobi, 4 mg, filmomhulde tabletten futibatinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lytgobi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lytgobi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lytgobi bevat de werkzame stof futibatinib, die behoort tot een groep geneesmiddelen tegen kanker die tyrosinekinaseremmers worden genoemd. Het blokkeert de werking van een eiwit in de cel, namelijk fibroblastgroeifactorreceptor (FGFR), dat de celgroei helpt regelen. Kankercellen hebben mogelijk een afwijkende vorm van dit eiwit. Door het blokkeren van FGFR, kan futibatinib voorkomen dat dergelijke kankercellen groeien.

Lytgobi wordt zonder andere medicatie gebruikt (monotherapie) voor de behandeling van volwassenen met galwegkanker (ook bekend als cholangiocarcinoom) die is uitgezaaid of niet operatief kan worden verwijderd bij patiënten die al eerder zijn behandeld, en bij wie de tumor een bepaald type afwijkende 'FGFR' bevat.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, als u een van de volgende heeft:

- u heeft een te hoog gehalte aan fosfaat in het bloed (een aandoening die bekend staat als hyperfosfatemie), wat is gebleken uit bloedonderzoek
- u heeft problemen met uw zicht of ogen, zoals met het netvlies (de lichtgevoelige lagen van zenuwweefsel aan de achterkant van het oog)

Onderzoeken van de ogen worden aanbevolen:

- voordat een behandeling met Lytgobi wordt gestart,

- 6 weken daarna, of op elk moment dat zich gezichts- of oogproblemen voordoen.

Lytgobi kan sereuze netvliesloslating veroorzaken (het netvlies trekt weg van de normale positie). Symptomen zijn onder andere: wazig zien, lichtflitsen in het gezichtsveld (fotopsie) en kleine, donkere vlekken die in het gezichtsveld bewegen (floaters). Vertel het uw arts onmiddellijk als u problemen krijgt met uw zicht.

Lytgobi kan leiden tot hoge fosfaatkiveaus in uw bloed, en tot een ophoping van mineralen zoals calcium in verschillende weefsels in uw lichaam. Uw arts kan een fosfaatarm dieet of een fosfaatverlagende therapie voorschrijven, of de behandeling met Lytgobi zo nodig wijzigen of stoppen. Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van pijnlijke plekken op de huid, spierkrampen, gevoelloosheid of tintelingen rond uw mond of een abnormale hartslag.

Lytgobi kan schade toebrengen aan een ongeboren baby. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden of als uw partner zwanger kan worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tot 1 week na de laatste dosis Lytgobi. Omdat het niet bekend is of Lytgobi de werking van anticonceptiemiddelen vermindert, moeten barrièremethodes worden toegepast in aanvulling op hormonale anticonceptiemiddelen om zwangerschap te voorkomen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Lytgobi mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren onder de 18 jaar. Het is niet bekend of het veilig en doeltreffend is in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lytgobi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel uw arts in het bijzonder als u een van de volgende geneesmiddelen neemt, zodat de arts kan bepalen of u de behandeling moet veranderen:

- **itraconazol:** een geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties
- **claritromycine:** een geneesmiddel voor de behandeling van bepaalde infecties
- **rifampicine:** een geneesmiddel voor de behandeling van tuberculose of bepaalde andere infecties
- **carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital:** geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie
- **efavirenz:** een geneesmiddel voor de behandeling van hiv
- **theofylline:** een geneesmiddel voor de behandeling van ademhalingsproblemen
- **olanzapine:** een geneesmiddel voor het beheersen van de symptomen van psychische ziekten

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Zwangerschap/anticonceptie – informatie voor vrouwen**

U mag niet zwanger worden tijdens de behandeling met Lytgobi, omdat dit geneesmiddel schadelijk kan zijn voor uw baby. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden moet een zwangerschapstest worden gedaan voordat wordt gestart met de behandeling, en zij moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling, tot en met 1 week na de laatste dosis Lytgobi. Daarnaast moeten barrièremethodes worden toegepast als een tweede vorm van anticonceptie om zwangerschap te voorkomen. Overleg met uw arts over de meest geschikte anticonceptie voor u.

- **Anticonceptie – informatie voor mannen**

U mag geen kind verwekken tijdens de behandeling met Lytgobi omdat dit geneesmiddel schadelijk kan zijn voor de baby. Daarom moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling, tot en met 1 week na de laatste dosis Lytgobi.

- **Borstvoeding**

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Lytgobi, tot en met 1 week na de laatste dosis. Dit omdat het niet bekend is of Lytgobi kan overgaan in de moedermelk en zo uw baby kan schaden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Lytgobi kan bijwerkingen veroorzaken zoals vermoeidheid of visuele stoornissen. U mag geen voertuigen besturen of machines bedienen als dit gebeurt.

Lytgobi bevat lactose en natrium

Dit geneesmiddel bevat lactose (komt voor in melk of zuivelproducten). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Lytgobi dient te worden opgestart door een arts die ervaren is in de diagnose en de behandeling van galwegkanker. Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is:

5 tabletten Lytgobi 4 mg (20 mg futibatinib in totaal) eenmaal daags via de mond ingenomen. Uw arts zal de dosis aanpassen of de behandeling stopzetten indien nodig.

Wijze van toediening

Slik de tablet in zijn geheel door met een glas water, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. Lytgobi mag worden ingenomen bij het eten of tussen maaltijden. De tabletten moeten in hun geheel ingeslikt worden om ervoor te zorgen dat de volledige dosis wordt ingenomen.

Duur van de behandeling

Neem Lytgobi in zolang het middel wordt voorgeschreven door de arts.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Vertel het uw arts meteen als u meer Lytgobi heeft ingenomen dan u had moeten innemen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als er minder dan 12 uur is verstreken sinds de gemiste dosis Lytgobi, neem dan de gemiste dosis in zodra u eraan denkt.
- Is er meer dan 12 uur verstreken sinds de gemiste dosis Lytgobi, sla de gemiste dosis dan over. Neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen tweede dosis Lytgobi in als u moest overgeven. Neem de volgende dosis op het volgende geplande tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Lytgobi zonder het te bespreken met uw arts. Door te stoppen kan het succes van de behandeling minder zijn.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u een van de onderstaande ernstige bijwerkingen krijgt, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. De onderstaande bijwerkingen komen vaak voor (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).

- Migraine
- Verstopping van de darm

Andere bijwerkingen

Krijgt u last van andere bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Deze kunnen optreden met de volgende frequenties:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoge of lage fosfaatspiegel in het bloed, waargenomen in bloedtests
- lage natriumspiegel, waargenomen in bloedtests
- nagels laten los van het nagelbed, slechte vorming van de nagel, nagels veranderen van kleur
- verstopping (obstipatie)
- diarree
- droge mond
- overgeven
- buikpijn
- haaruitval (alopecie)
- zich moe of zwak voelen
- droge huid
- hoge waarden van leverenzymen, waargenomen in bloedtests
- misselijkheid
- ontsteking van de slijmvliezen van de mond (stomatitis)
- verminderde eetlust
- droge ogen
- roodheid, zwelling, schilfering of gevoeligheid van de huid, voornamelijk op de handen of voeten (hand-voetsyndroom)
- verandering van smaakbeleving
- spierpijn
- gewrichtspijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Oogproblemen, waaronder ontsteking van de ogen of het hoornvlies (voorste deel van het oog), wazig zicht, plotselinge verschijnen van kleine donkere vormen in het gezichtsveld (floaters) en lichtflitsen in het gezichtsveld (fotopsie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is futibatinib.
Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg futibatinib.
- De andere stof(fen) in dit middel zijn:
Tabletkern: maïszetmeel, crospovidon, hydroxypropylcellulose, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, mannitol, microkristallijne cellulose en natriumdodecylsulfaat (zie rubriek 2, “Lytgobi bevat lactose en natrium”)
Filmcoating: hypromellose, macrogolen en titaandioxide
Glansmiddel: magnesiumstearaat

Hoe ziet Lytgobi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lytgobi 4 mg wordt geleverd in de vorm van ronde, witte, filmomhulde tabletten, met in reliëf aan één zijde “4MG” en aan de andere zijde “FBN”.

Lytgobi-tabletten zijn verpakt in een blisterverpakking die vastgemaakt is in een uitklapbaar mapje voor 7 dagen, als volgt:

- Dagelijkse dosis van 20 mg: elk mapje bevat 35 tabletten (5 tabletten eenmaal daags).
- Dagelijkse dosis van 16 mg: elk mapje bevat 28 tabletten (4 tabletten eenmaal daags).
- Dagelijkse dosis van 12 mg: elk mapje bevat 21 tabletten (3 tabletten eenmaal daags).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten.

Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.