

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lytgobi 4 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 4 mg Futibatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 5,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Runde (6 mm), weiße Filmtablette mit „4MG“-Prägung auf der einen Seite und „FBN“-Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lytgobi wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Lytgobi-Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Das Vorhandensein von FGFR2-Genfusionen oder -Rearrangements muss vor Beginn der Lytgobi-Therapie durch einen geeigneten diagnostischen Test bestätigt werden.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg Futibatinib, einmal täglich, oral eingenommen.

Wenn eine Dosis von Futibatinib um mehr als 12 Stunden versäumt wird oder Erbrechen nach der Einnahme einer Dosis auftritt, sollte keine weitere Dosis eingenommen werden und die Dosierung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufgenommen werden.

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Bei allen Patienten ist eine phosphatarme Diät empfohlen. Eine phosphatsenkende Therapie sollte

begonnen werden, wenn der Serumphosphatspiegel $\geq 5,5$ mg/dl ist. Wenn der Serumphosphatspiegel > 7 mg/dl beträgt, sollte die Futibatinib-Dosis je nach Dauer und Schweregrad der Hyperphosphatämie entsprechend angepasst werden (siehe Tabelle 2). Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zu einer Mineralisierung des Weichgewebes führen, einschließlich kutaner, vaskulärer und myokardialer Kalzifizierung (siehe Abschnitt 4.4).

Wird die Lytgobi-Behandlung beendet oder fällt der Serumphosphatspiegel unter den Normalbereich, sollten die phosphatsenkende Therapie und Diät beendet werden. Schwere Hypophosphatämie kann mit Verwirrtheit, Krampfanfällen, fokalen neurologischen Befunden, Herzversagen, Ateminsuffizienz, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und hämolytischer Anämie einhergehen.

Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Futibatinib mit starken CYP3A/P-gp-Hemmern

Die gleichzeitige Anwendung von Futibatinib mit starken CYP3A4/P-gp-Hemmern wie Itraconazol sollte vermieden werden. Ist dies nicht möglich, sollte unter sorgfältiger Kontrolle der Verträglichkeit, eine Reduktion der Futibatinib-Dosis auf die nächstniedrigere Stufe in Betracht gezogen werden.

Gleichzeitige Anwendung von Futibatinib mit starken oder mittelstarken CYP3A/P-gp-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Futibatinib mit starken oder mittelstarken CYP3A4/P-gp-Induktoren wie Rifampicin sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Ist dies nicht möglich, sollte unter sorgfältiger Kontrolle der Verträglichkeit, eine Erhöhung der Futibatinib-Dosis in Betracht gezogen werden.

Management von Toxizitäten

Für das Management von Toxizitäten sollten Dosisänderungen oder eine Unterbrechung der Dosierung in Betracht gezogen werden. Die empfohlenen Dosisreduktionsstufen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionsstufen von Futibatinib

Dosis	Dosisreduktionsstufen	
	Erste	Zweite
20 mg, einmal täglich oral eingenommen	16 mg, einmal täglich oral eingenommen	12 mg, einmal täglich oral eingenommen

Die Behandlung muss dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient 12 mg Futibatinib, einmal täglich eingenommen, nicht verträgt.

Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie

Nebenwirkung	Futibatinib-Dosisänderung
Phosphat im Serum $\geq 5,5$ mg/dl – ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Einleitung einer phosphatsenkenden Therapie und wöchentliche Überwachung des Serumphosphatspiegels • Futibatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden
Phosphat im Serum > 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Einleitung/Intensivierung einer phosphatsenkenden Therapie und wöchentliche Überwachung des Serumphosphats UND • Reduzieren Sie die Futibatinib-Dosis um eine Dosisstufe: <ul style="list-style-type: none"> – Wenn der Serumphosphatspiegel innerhalb von 2 Wochen nach Dosisreduktion auf $\leq 7,0$ mg/dl sinkt, setzen Sie die Behandlung mit dieser verringerten Dosis fort. – Wenn der Serumphosphatspiegel innerhalb von 2 Wochen nicht auf $\leq 7,0$ mg/dl sinkt, reduzieren Sie die Futibatinib-Dosis um eine Dosisstufe weiter – Sinkt der Serumphosphatspiegel innerhalb von 2 Wochen nach der zweiten Dosisreduktion nicht auf $\leq 7,0$ mg/dl,

	setzen Sie die die Futibatiniib-Behandlung aus bis der Serumphosphatspiegel $\leq 7,0$ mg/dl ist. Setzen sie dann die Behandlung mit der vor dem Aussetzen verwendeten Dosis fort.
Phosphat im Serum > 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Einleitung/Intensivierung einer phosphatsenkenden Therapie und wöchentliche Überwachung des Serumphosphats UND • Aussetzen von Futibatiniib, bis der Serumphosphatspiegel $\leq 7,0$ mg/dl ist, dann Futibatiniib in einer Dosisreduktionsstufe wieder aufnehmen • Setzen Sie Futibatiniib dauerhaft ab, wenn der Serumphosphatspiegel innerhalb von 2 Wochen nach 2 Dosisabbrechungen und -reduktionen nicht $\leq 7,0$ mg/dl ist

Dosisänderungen bei seröser Netzhautablösung sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Dosisänderungen bei seröser Netzhautablösung

Nebenwirkung	Änderung der Futibatiniib-Dosis
Asymptomatisch	<ul style="list-style-type: none"> • Beibehaltung der aktuellen Futibatiniib-Dosis. Eine Überwachung sollte wie in Abschnitt 4.4 beschrieben durchgeföhrt werden.
Mäßige Abnahme der Sehschärfe (bestkorrigierte Sehschärfe 20/40 oder besser oder ≤ 3 Linien vermindertes Sehvermögen ab Baseline); Einschränkung der instrumentellen Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> • Futibatiniib absetzen. Bei einer Verbesserung in der nachfolgenden Untersuchung sollte die Behandlung mit Futibatiniib in der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufgenommen werden. • Bei Wiederauftreten oder Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung des Untersuchungsergebnisses sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Futibatiniib in Betracht gezogen werden.
Deutliche Abnahme der Sehschärfe (bestkorrigierte Sehschärfe schlechter als 20/40 oder > 3 Linien vermindertes Sehvermögen ab Baseline bis auf 20/200); Einschränkung der Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> • Futibatiniib absetzen bis zum Abklingen. Bei einer Verbesserung in einer nachfolgenden Untersuchung kann die Behandlung mit Futibatiniib in einer um 2 Dosisstufen niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden. • Bei Wiederauftreten oder Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung des Untersuchungsergebnisses sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Futibatiniib in Betracht gezogen werden.
Sehschärfe schlechter als 20/200 im betroffenen Auge; Einschränkung der Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> • Je nach klinischem Zustand sollte ein dauerhaftes Absetzen von Futibatiniib in Betracht gezogen werden.

Dosisänderungen bei sonstigen Nebenwirkungen finden Sie in Tabelle 4.

Tabelle 4: Dosisänderungen bei sonstigen Nebenwirkungen

Sonstige Nebenwirkungen	Grad 3 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Futibatiniib absetzen, bis die Toxizität auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgeht, dann Wiederaufnahme von Futibatiniib: <ul style="list-style-type: none"> – für hämatologische Toxizitäten, die innerhalb von 1 Woche abklingen, in der Dosis vor der Unterbrechung. – für andere Nebenwirkungen eine Dosisstufe niedriger.
	Grad 4 ^a	Futibatiniib dauerhaft absetzen.

^a Schweregrad gemäß der Definition des National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE Version 4.03).

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung [Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) 30–89 ml/min, mittels Cockcroft-Gault geschätzt] ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ($Cl_{Kr} < 30$ ml/min) oder Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium, die eine intermittierende Hämodialyse erhalten, liegen keine Daten vor. Es kann daher keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Beeinträchtigung der Leber

Bei der Verabreichung von Futibatinib an Patienten mit leichter (Child-Pugh-Stadium A), mittelschwerer (Child-Pugh-Stadium B) oder schwerer (Child-Pugh-Stadium C) Beeinträchtigung der Leber ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es liegen jedoch keine Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Futibatinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Lytgobi ist für die orale Einnahme bestimmt. Die Tabletten sollten jeden Tag etwa zur gleichen Zeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sollen im Ganzen geschluckt werden, um sicherzustellen, dass die volle Dosis eingenommen wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperphosphatämie

Hyperphosphatämie ist eine pharmakodynamische Wirkung, die bei der Verabreichung von Futibatinib zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.1). Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zu einer Mineralisierung des Weichgewebes führen, einschließlich kutaner, vaskulärer und myokardialer Kalzifizierung, Anämie, Hyperparathyreoidismus und Hypokalzämie, die Muskelkrämpfe, eine Verlängerung des QT-Intervalls und Arrhythmien hervorrufen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Die Empfehlungen für das Management der Hyperphosphatämie umfassen eine diätetische Phosphatrestriction, die Verabreichung einer phosphatsenkenden Therapie und, falls erforderlich, eine Dosisänderung (siehe Abschnitt 4.2).

Eine phosphatsenkende Therapie wurde von 83,4 % der Patienten während der Behandlung mit Futibatinib angewendet (siehe Abschnitt 4.8).

Seröse Netzhautablösung

Futibatinib kann eine seröse Netzhautablösung verursachen, die mit Symptomen wie verschwommenem Sehen, Glaskörperflocken oder Photopsie einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen mäßig stark beeinflussen (siehe Abschnitt 4.7).

Eine augenärztliche Untersuchung sollte vor Beginn der Therapie, 6 Wochen danach und bei visuellen Symptomen jederzeit dringend durchgeführt werden. Bei Reaktionen einer serösen Netzhautablösung sollten die Richtlinien zur Dosisänderung beachtet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Durchführung der klinischen Studie gab es keine routinemäßige Überwachung, einschließlich optischer Kohärenztomografie (OCT), zur Erkennung asymptomatischer seröser Netzhautablösungen; daher ist die Inzidenz asymptomatischer seröser Netzhautablösungen unter Futibatinib nicht bekannt.

Bei Patienten mit klinisch bedeutsamen medizinischen Augenerkrankungen, wie z. B. Erkrankungen der Retina, unter anderem zentrale seröse Retinopathie, Makula-/Netzhautdegeneration, diabetische Retinopathie und frühere Netzhautablösungen, sollte eine sorgfältige Abwägung erfolgen.

Trockenes Auge

Futibatinib kann ein trockenes Auge verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten je nach Bedarf okuläre Demulzenzien zur Vorbeugung oder Behandlung eines trockenen Auges anwenden.

Embryofetale Toxizität

Basierend auf dem Wirkmechanismus und den Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie (siehe Abschnitt 5.3) kann Futibatinib bei Verabreichung an eine schwangere Frau den Fötus schädigen. Schwangere sollten hinsichtlich des potenziellen Risikos für den Fötus beraten werden.

Gebärfähigen Frauen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Futibatinib und für 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Männlichen Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Lytgobi und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, weiter sollte eine Barrieremethode als zweite Form der Empfängnisverhütung angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.6). Um eine Schwangerschaft auszuschließen, sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Kombination mit starken CYP3A/P-gp-Hemmern

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A/P-gp-Hemmern sollte vermieden werden, da sie die Futibatinib-Plasmakonzentration erhöhen kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Kombination mit starken oder mittelstarken CYP3A/P-gp-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A/P-gp-Induktoren sollte vermieden werden, da sie die Futibatinib-Plasmakonzentration verringern kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Lactose

Lytgobi enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Futibatinib

CYP3A/P-gp-Hemmer

Die gleichzeitige Verabreichung mehrerer 200-mg-Dosen Itraconazol, eines starken CYP3A/P-gp-Hemmers, erhöhte die C_{max} von Futibatinib um 51 % und die AUC um 41 % nach einer einzelnen oralen Dosis von 20 mg Futibatinib. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A/P-gp-Hemmern (z. B. Clarithromycin, Itraconazol) kann die Plasmakonzentration von Futibatinib erhöhen und sollte vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, ist eine Reduktion der Futibatinib-Dosis

auf die nächstniedrigere Dosisstufe auf der Grundlage der beobachteten Verträglichkeit in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

CYP3A/P-gp-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung mehrerer 600-mg-Dosen Rifampin, eines starken CYP3A/P-gp-Induktors, verringerte die C_{\max} von Futibatinib um 53 % und die AUC um 64 % nach einer einzelnen oralen Dosis von 20 mg Futibatinib. Die gleichzeitige Anwendung von starken und mittelstarken CYP3A/P-gp-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Rifampin) kann die Plasmakonzentration von Futibatinib verringern und sollte vermieden werden. Ist dies nicht möglich, ist unter sorgfältiger Überwachung der Verträglichkeit eine Erhöhung der Futibatinib-Dosis zu erwägen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Protonenpumpenhemmer

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Futibatinib mit Lansoprazol (einem Protonenpumpenhemmer) an gesunde Probanden betrug das geometrische Mittel für C_{\max} und AUC 108 % bzw. 105 % des Wertes für eine alleinige Verabreichung von Futibatinib. Die gleichzeitige Verabreichung eines Protonenpumpenhemmer (Lansoprazol) führte zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der Futibatinib-Exposition.

Einfluss von Futibatinib auf andere Arzneimittel

Wirkung von Futibatinib auf ein CYP3A-Substrat

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Futibatinib mit Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) an gesunde Probanden betrug das geometrische Mittel für C_{\max} und AUC 95 % bzw. 91 % des Wertes für Midazolam allein. Die gleichzeitige Verabreichung von Futibatinib hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Midazolam-Exposition.

Wirkung von Futibatinib auf P-gp- und BCRP-Substrate

In vitro hemmt Futibatinib P-gp und BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Futibatinib mit einem P-gp- (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin) oder einem BCRP-Substrat (z. B. Rosuvastatin) kann die jeweilige Exposition erhöhen.

Wirkung von Futibatinib auf CYP1A2-Substrate

In-vitro-Studien zeigen, dass Futibatinib das Potenzial zur Induktion von CYP1A2 hat. Die gleichzeitige Anwendung von Futibatinib mit sensitiven CYP1A2-Substraten (z. B. Olanzapin, Theophyllin) kann die jeweilige Exposition verringern und daher möglicherweise deren Aktivität beeinflussen.

Hormonelle Kontrazeptiva

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Futibatinib die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Verhütungsmitteln verringern kann. Daher sollten Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, während der Behandlung mit Lytgobi und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis zusätzlich eine Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Lytgobi und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da die Wirkung von Futibatinib auf den Metabolismus und die Wirksamkeit von Verhütungsmitteln nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zweite Form der Empfängnisverhütung angewendet werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Futibatinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine embryofetale Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Lytgobi darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für

die Frauen rechtfertigt das mögliche Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Futibatinib bzw. dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Lytgobi und für 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Futibatinib auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Fertilitätsstudien wurden mit Futibatinib nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf der Pharmakologie von Futibatinib kann eine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität nicht ausgeschlossen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Futibatinib hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls während der Behandlung mit Lytgobi Ermüdung oder Sehstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten ($\geq 20\%$) Nebenwirkungen waren Hyperphosphatämie (89,7 %), Erkrankungen der Nägel (44,1 %), Obstipation (37,2 %), Alopezie (35,2 %), Diarrhö (33,8 %), Mundtrockenheit (31,0 %), Ermüdung (31,0 %), Übelkeit (28,3 %), trockene Haut (27,6 %), erhöhte AST (26,9 %), Abdominalschmerz (24,8 %), Stomatitis (24,8 %), Erbrechen (23,4 %), palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (22,8 %), Arthralgie (21,4 %) und verminderter Appetit (20,0 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Darmobstruktion (1,4 %) und Migräne (1,4 %).

Ein dauerhaftes Absetzen aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 7,6 % der Patienten gemeldet; die Nebenwirkung, die am häufigsten zum Behandlungsabbruch führte, war Stomatitis (1,4 %), alle anderen Nebenwirkungen waren einmalige Vorkommnisse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Ein Überblick der Nebenwirkungen, die bei den 145 behandelten Patienten in der TAS-120-101-Studie auftraten, ist in Tabelle 5 dargestellt. Die mittlere Dauer der Futibatinib-Exposition betrug 8,87 Monate (min: 0,5, max: 31,7). Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse (SOC) klassifiziert. Die Häufigkeitskategorien sind sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100, < 1/10$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Tabelle 5: In der angegebenen Population der Studie TAS-120-101 (N = 145) beobachtete Nebenwirkungen – Häufigkeit nach Inzidenz von behandlungsbedingten Ereignissen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperphosphatämie verminderter Appetit Hyponatriämie Hypophosphatämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Dysgeusie
	Häufig	Migräne
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Trockenes Auge
	Häufig	Seröse Netzhautablösung ^a
Erkrankungen des	Sehr häufig	Stomatitis

Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe Übelkeit Obstipation Mundtrockenheit Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom Erkrankungen der Nägel ^b Trockene Haut Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhte Lebertransaminasen

^a Umfasst seröse Netzhautablösung, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, subretinale Flüssigkeit, Chorioretinopathie und Makulopathie. Siehe unten „*Seröse Netzhautablösung*“.

^b Umfasst Nageltoxizität, Schmerzhaftigkeit Nagelbett, Erkrankungen der Nägel, Nagelverfärbung, Nageldystrophie, Nagelhypertrophie, Nagelinfektion, Fingernagelpigmentation, Onychalgie, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadese, Onychomykose und Paronychie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperphosphatämie

Eine Hyperphosphatämie wurde bei 89,7 % der mit Futibatinib behandelten Patienten festgestellt, 27,6 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad 3, definiert als Serumphosphat > 7 mg/dl und ≤ 10 mg/dl, ungeachtet der klinischen Symptome. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Hyperphosphatämie jeglichen Grades betrug 6,0 Tage (Bereich: 3,0 bis 117,0 Tage).

Keine der Reaktionen war vom Schweregrad 4 oder 5, schwerwiegend oder führte zum Absetzen von Futibatinib. Zu einer Dosisunterbrechung kam es bei 18,6 % der Patienten, zu einer Dosisreduktion bei 17,9 % der Patienten. Die Hyperphosphatämie war mit einer diätetischen Phosphatrestriction und/oder der Verabreichung einer phosphatsenkenden Therapie und/oder einer Dosisänderung beherrschbar.

Empfehlungen zum Management einer Hyperphosphatämie sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 aufgeführt.

Seröse Netzhautablösung

Eine seröse Netzhautablösung trat bei 6,2 % der mit Futibatinib behandelten Patienten auf. Die Nebenwirkungen waren alle vom Grad 1 oder 2. Zu einer Dosisunterbrechung kam es bei 2,1 % der Patienten, zu einer Dosisreduktion ebenfalls bei 2,1 % der Patienten. Keine der Nebenwirkungen führte zum Absetzen von Futibatinib. Die seröse Netzhautablösung war im Allgemeinen behandelbar.

Empfehlungen zum Management der serösen Netzhautablösung sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 aufgeführt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zur Überdosierung von Futibatinib vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01 EN04

Wirkmechanismus

Der konstitutive Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR)-Signalweg kann die Proliferation und das Überleben maligner Zellen unterstützen. Futibatinib ist ein Tyrosinkinasehemmer, der FGFR 1, 2, 3 und 4 durch kovalente Bindung irreversibel hemmt. Futibatinib zeigte *in vitro* hemmende Aktivität gegen FGFR2-Resistenzmutationen (*N550H*, *V565I*, *E566G*, *K660M*).

Pharmakodynamische Wirkungen

Phosphat im Serum

Futibatinib erhöht den Serumphosphatspiegel als Folge der FGFR-Hemmung. Zur Behandlung der Hyperphosphatämie werden eine phosphatsenkende Therapie und Dosisanpassungen empfohlen: siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

TAS-120-101 war eine multizentrische, offene, einarmige Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Futibatinib bei vorbehandelten Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem intrahepatischem Cholangiokarzinom. Patienten mit vorheriger FGFR-gerichteter Therapie wurden ausgeschlossen. Die Wirksamkeitspopulation besteht aus 103 Patienten, deren Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Gemcitabin- und platinhaltigen Chemotherapie fortschritt und bei denen eine FGFR2-Fusion (77,7 %) oder ein FGFR2-Rearrangement (22,3 %) vorlag

Die Patienten erhielten Futibatinib einmal täglich oral in einer Dosis von 20 mg bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) gemäß Beurteilung durch eine unabhängige Prüfkommision (Independent Review Committee, IRC) nach RECIST V. 1.1. Die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR) war ein wichtiger sekundärer Endpunkt.

Das mediane Alter betrug 58 Jahre (Bereich: 22 bis 79 Jahre), 22,3 % waren ≥ 65 Jahre alt, 56,3 % waren weiblich und 49,5 % waren weiße Europäer. Alle Patienten (100 %) hatten zur Baseline einen Leistungsstatus nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 (46,6 %) oder 1 (53,4 %). Alle Patienten hatten mindestens 1 vorherige systemische Therapielinie, 30,1 % hatten 2 vorherige Therapielinien und 23,3 % hatten 3 oder mehr vorherige Therapielinien erhalten. Alle Patienten erhielten zuvor eine platinhaltige Therapie, davon 91 % mit Gemcitabin/Cisplatin.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,5 Monate (Bereich: 0,7–7,4 Monate).

Tabelle 6: Die Ergebnisse zur Wirksamkeit

	Hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbare Population (N = 103)
ORR (95 %-KI) ^a	42 % (32; 52)
Partielles Ansprechen (N)	42 (43 %)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) (95 %-KI) ^a	9,7 (7,6; 17,1)
Kaplan-Meier-Schätzungen der Dauer des Ansprechens (95 %-KI)	
3 Monate	100 (100; 100)

6 Monate	85,1 (69,8; 93,1)
9 Monate	52,8 (34,2; 58,3)
12 Monate	37,0 (18,4; 55,7)

ORR = vollständiges Ansprechen + partielles Ansprechen

KI = Konfidenzintervall

Hinweis: Die Daten stammen von der IRC und sind gemäß RECIST V. 1.1; alle Fälle von vollständigem und partiellem Ansprechen wurden bestätigt.

Zusätzlich zu der hier vorgestellten primären Auswertung wurde auch eine Zwischenauswertung durchgeführt, ohne dass ein Abbruch der Studie geplant war. Die Ergebnisse beider Auswertungen stimmten überein.

^aDas 95 %-KI wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet

Die primäre Auswertung hinsichtlich DoR umfasste eine Zensierung für neue Krebstherapie, Behandlungsabbruch wegen fortschreitender Erkrankung und für Tod oder progressive Erkrankung nach zwei oder mehr versäumten Tumorbewertungen.

Ältere Patienten

In der klinischen Studie zu Futibatinib waren 22,3 % der Patienten 65 Jahre und älter. Es wurde kein Unterschied in Bezug auf die Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und Patienten < 65 Jahren festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für Lytgobi in der Behandlung des Cholangiokarzinoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bedingte Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Futibatinib wurde bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung untersucht, die 20 mg einmal täglich erhielten, sofern nicht anders angegeben.

Futibatinib zeigt eine lineare Pharmakokinetik im Dosisbereich von 4 bis 24 mg. Der Steady-State wurde nach der ersten Dosis erreicht mit einem Kumulationsquotienten des geometrischen Mittels von 1,03. Das geometrische Mittel der Steady-State-AUC_{ss} betrug 790 ng-h/ml (44,7 % gCV) und C_{max,ss} war 144 ng/ml (50,3 % gCV) bei der empfohlenen Dosierung von 20 mg einmal täglich.

Resorption

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration (t_{max}) betrug 2 Stunden (Bereich: 1,2 bis 22,8).

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Futibatinib nach Verabreichung einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit (900 bis 1.000 Kalorien mit etwa 50 % des gesamten Kaloriengehalts der Mahlzeit aus Fett) bei gesunden Probanden beobachtet.

Verteilung

Futibatinib ist zu etwa 95 % an menschliche Plasmaproteine gebunden, vor allem an Albumin und saures α 1-Glykoprotein. Das geschätzte scheinbare Verteilungsvolumen betrug 66,1 l (17,5 %).

Biotransformation

Futibatinib wird *in vitro* vorwiegend durch CYP3A (40–50 %) sowie durchglutathion Kkonjugation

(50–60 %) verstoffwechselt. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 20 mg radioaktiv markiertem Futibatinib an gesunde erwachsene männliche Probanden war der wichtigste arzneimittelbezogene Anteil im Plasma unverändertes Futibatinib (59,19 % der gesamten Probenradioaktivität) in einer [¹⁴C]-Massenbilanz-Studie bei gesunden erwachsenen männlichen Probanden, gefolgt von einem inaktiven Metaboliten, dem Cysteinylglycin-Konjugat TAS-06-22952 (bei > 10 % der Dosis).

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Futibatinib betrug 2,94 (26,5 % CV) Stunden und das geometrische Mittel der scheinbaren Clearance (CL/F) war 19,8 l/h (23,0 %).

Ausscheidung

Nach einer einmaligen oralen Dosis von 20 mg Futibatinib bei gesunden erwachsenen männlichen Probanden wurden 64 % der radioaktiv markierten Dosis aus dem Stuhl und 6 % aus dem Urin gewonnen. Die Futibatinib-Ausscheidung in unveränderter Form war vernachlässigbar in Harn und Fäzes.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wirkung von Futibatinib auf CYP-Enzyme

In-vitro-Studien zeigen, dass Futibatinib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A nicht hemmt und CYP2B6 oder CYP3A4 in klinisch relevanten Konzentrationen nicht induziert.

Wirkung von Futibatinib auf Arzneimitteltransporter

In-vitro-Studien zeigten, dass Futibatinib P-gp und BCRP hemmt, nicht aber OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 oder MATE2K in klinisch relevanten Konzentrationen. Futibatinib ist *in vitro* ein Substrat von P-gp und BCRP. Es wird nicht erwartet, dass die Hemmung von BCRP zu klinisch relevanten Veränderungen in der Futibatinib-Exposition führt.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der systemischen Futibatinib-Exposition (weniger als 25 % Unterschied in der AUC) basierend auf dem Alter (18–82 Jahre), Geschlecht, der ethnischen Herkunft, dem Körpergewicht (36–152 kg), leichter bis mäßiger Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder Beeinträchtigung der Leber beobachtet. Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsbeeinträchtigung und der Dialyse bei terminaler Niereninsuffizienz auf die Futibatinib-Exposition sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Beeinträchtigung der Leber

Bei Personen mit normaler Leberfunktion war die systemische Futibatinib-Exposition nach einer einzelnen Dosis vergleichbar jener bei Personen mit leichter (Child-Pugh-Stadium A), mittelschwerer (Child-Pugh-Stadium B) oder schwerer (Child-Pugh-Stadium C) Beeinträchtigung der Leber (siehe Abschnitt 4.2).

Beziehung zwischen Exposition und Ansprechen

Ein dosisabhängiger Anstieg des Phosphatspiegels im Blut wurde nach einmal täglicher Gabe von Futibatinib 4 mg bis 24 mg beobachtet.

Es wurden innerhalb des Expositionsbereichs, der sich aus der einmal täglichen Gabe von 20 mg Futibatinib ergibt, keine statistisch signifikanten Expositions-Wirkungs-Beziehungen für die ORR beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die auffälligsten toxikologischen Befunde nach wiederholter Verabreichung von Futibatinib sowohl bei Ratten als auch bei Hunden wurden der vorgesehenen pharmakologischen Aktivität von

Futibatinib als ein irreversibler FGFR-Hemmer zugeschrieben. Diese umfassten die Zunahme von anorganischem Phosphor und Calcium im Plasma, ektopische Mineralisierung in verschiedenen Organen und Geweben und Läsionen in Knochen/Knorpel, die bei einer Futibatinib-Exposition unterhalb der menschlichen Exposition bei der klinischen Dosis von 20 mg auftraten. Hornhautläsionen wurden nur bei Ratten gefunden. Diese Wirkungen waren mit Ausnahme der ektopischen Mineralisierung reversibel.

Genotoxizität

Futibatinib war im bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) *in vitro* nicht mutagen. Es war positiv im *In-vitro*-Chromosomenabberationstest an kultivierten Lungenzellen des chinesischen Hamsters (CHL/IU), aber negativ im Mikronukleustest mit Knochenmark von Ratten und induzierte keine DNA-Schäden im Comet-Assay bei Ratten. Somit ist Futibatinib insgesamt nicht genotoxisch.

Karzinogenität

Studien zur Karzinogenität von Futibatinib wurden nicht durchgeführt.

Beeinträchtigung der Fertilität

Spezielle Fertilitätsstudien wurden mit Futibatinib nicht durchgeführt. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe führte die orale Verabreichung von Futibatinib zu keinen dosisabhängigen Befunden, die zu einer Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit der männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane führen könnten.

Entwicklungstoxizität

Die orale Verabreichung von Futibatinib an trächtige Ratten während der Organogenese führte bei 10 mg/kg pro Tag zu 100 % Verlust nach der Implantation (etwa das 3,15-fache der menschlichen Exposition gemäß AUC bei der empfohlenen klinischen Dosis). Bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg pro Tag (etwa das 0,15-fache der menschlichen Exposition gemäß AUC bei der empfohlenen klinischen Dosis) wurden ein verringertes mittleres Körpergewicht des Fötus sowie eine Zunahme fötaler Skelett- und Viszeralfehlbildungen, einschließlich größerer Blutgefäßveränderungen, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (E 421)
Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Natriumlaurylsulfat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Macrogol
Titandioxid (E 171)

Gleit- und Schmiermittel

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE-laminierte Blisterpackungen mit einer Durchdrückfolie aus Aluminium und einer Tablette pro Kavität. Jede Blisterpackung enthält Filmtabletten für 7 Tage, verpackt in einer Klappkarte aus Karton, in den folgenden drei Dosispackungen:

- Dosis 20 mg pro Tag: Jede Klappkarte enthält 35 Tabletten (5 Tabletten einmal täglich).
- Dosis 16 mg pro Tag: Jede Klappkarte enthält 28 Tabletten (4 Tabletten einmal täglich).
- Dosis 12 mg pro Tag: Jede Klappkarte enthält 21 Tabletten (3 Tabletten einmal täglich).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lytgobi 4 mg Tabletten

EU/1/23/1741/001

EU/1/23/1741/002

EU/1/23/1741/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Futibatinib bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements mit Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse von FOENIX-CCA4 (TAS-120-205), einer Phase-II-Studie mit Futibatinib in einer Anfangsdosis von 20 mg täglich (Arm A) bzw. 16 mg täglich (Arm B), vorlegen.</p>	<p>Oktober 2027</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KLAPPKARTE FÜR BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lytgobi 4 mg Filmtabletten
Futibatinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 4 mg Futibatinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

21 Tabletten
28 Tabletten
35 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Für die orale Einnahme.

Dosis 12 mg pro Tag
Dosis 16 mg pro Tag
Dosis 20 mg pro Tag

Nehmen Sie drei Tabletten einmal täglich ein
Nehmen Sie vier Tabletten einmal täglich ein
Nehmen Sie fünf Tabletten einmal täglich ein

Tag 1
Tag 2
Tag 3
Tag 4
Tag 5
Tag 6
Tag 7

Drücken Sie die Tablette zur anderen Seite durch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lytgobi 4 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lytgobi 4 mg
Futibatinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lytgobi 4 mg Filmtabletten Futibatinib

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lytgobi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lytgobi beachten?
3. Wie ist Lytgobi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lytgobi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lytgobi und wofür wird es angewendet?

Lytgobi enthält den Wirkstoff Futibatinib, der zu einer Gruppe von Krebsmedikamenten, den sogenannten Tyrosinkinasehemmern, gehört. Es hemmt die Wirkung eines Proteins in der Zelle, das Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR) genannt wird und an der Regulierung des Zellwachstums beteiligt ist. Krebszellen können eine abnorme Form dieses Proteins aufweisen. Durch die Hemmung von FGFR kann Futibatinib das Wachstum solcher Krebszellen verhindern.

Lytgobi wird allein (Monotherapie) angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Gallengangskarzinom (auch als Cholangiokarzinom bezeichnet),

- die bereits eine frühere Behandlung erhalten haben,
- deren Tumor sich ausgebreitet hat, oder nicht durch eine Operation entfernt werden kann, und
- deren Tumor eine bestimmte Veränderung der „FGFR“ aufweist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lytgobi beachten?

Lytgobi darf nicht eingenommen werden, wenn Sie allergisch gegen Futibatinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Lytgobi einnehmen, wenn Folgendes zutrifft:

- Ihnen wurde mitgeteilt, dass Sie hohe Phosphatwerte im Blut haben (was als Hyperphosphatämie bezeichnet wird)
- Sie haben Seh- oder Augenprobleme, wie z. B. Probleme mit der Netzhaut (lichtempfindliches Nervengewebe am Augenhintergrund)

Augenuntersuchungen sind wie folgt empfohlen:

- vor Beginn der Behandlung mit Lytgobi
- danach alle 6 Wochen oder jederzeit, wenn jegliche Sehstörungen oder Augenprobleme auftreten.

Lytgobi kann zu einer Netzhautablösung führen (die Netzhaut löst sich aus ihrer normalen Position). Zu den Symptomen gehören verschwommenes Sehen, Lichtblitze im Gesichtsfeld (Photopsie) und kleine dunkle Formen, die sich im Gesichtsfeld bewegen (Glaskörperflocken). Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn jegliche Sehprobleme auftreten.

Lytgobi kann hohe Phosphatwerte im Blut verursachen und zu einer Ansammlung von Mineralstoffen wie Calcium in verschiedenen Geweben des Körpers führen. Ihr Arzt kann Ihnen, falls erforderlich, eine Umstellung Ihrer Ernährung, eine phosphatsenkende Therapie oder eine Änderung bzw. Beendigung der Behandlung mit Lytgobi verordnen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie schmerzhafte Hautläsionen, Muskelkrämpfe, Taubheit oder ein Kribbeln im Mund oder einen abnormen Herzschlag entwickeln.

Lytgobi kann das ungeborene Kind schädigen. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind oder Ihre Partnerin im gebärfähigen Alter ist, müssen Sie während der Behandlung und für 1 Woche nach der letzten Dosis von Lytgobi eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da nicht bekannt ist, ob Lytgobi die Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Empfängnisverhütung beeinträchtigt, sollten zusätzlich zu diesen Arzneimitteln Barrieremethoden (z. B. Kondome, Diaphragmen) angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Lytgobi darf nicht an Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren verabreicht werden. Es ist nicht bekannt, ob es in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

Einnahme von Lytgobi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Insbesondere sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, damit der Arzt entscheiden kann, ob Ihre Behandlung geändert werden muss:

- **Itraconazol:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- **Clarithromycin:** Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Infektionen
- **Rifampicin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose oder bestimmten anderen Infektionen
- **Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital:** Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie
- **Efavirenz:** Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion
- **Digoxin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen
- **Dabigatran:** ein Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln
- **Colchicin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Gichtanfällen
- **Rosuvastatin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Cholesterin
- **Theophyllin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Atembeschwerden
- **Olanzapin:** ein Arzneimittel zur Behandlung der Symptome von psychischen Erkrankungen

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Schwangerschaft /Verhütung – Information für Frauen**

Sie dürfen während der Behandlung mit Lytgobi nicht schwanger werden, da dieses Arzneimittel Ihr Kind schädigen kann. Vor Beginn der Behandlung muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, und Frauen, die schwanger werden könnten, müssen während der Behandlung und 1 Woche nach der letzten Lytgobi-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode

anwenden. Barrieremethoden sind als zweite Form der Empfängnisverhütung anzuwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Methode zur Empfängnisverhütung.

- **Empfängnisverhütung – Information für Männer**

Sie dürfen während der Behandlung mit Lytgobi kein Kind zeugen, da dieses Arzneimittel das Kind schädigen kann. Sie müssen während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Lytgobi eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

- **Stillzeit**

Sie dürfen während der Behandlung mit Lytgobi und für mindestens 1 Woche nach Ihrer letzten Dosis nicht stillen. Dies liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob Lytgobi in die Muttermilch übergeht und somit Ihr Baby schädigen könnte.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lytgobi kann Nebenwirkungen wie Ermüdung oder Sehstörungen verursachen. Lenken Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, wenn dies geschieht.

Lytgobi enthält Lactose und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (in Milch und Milchprodukten enthalten). Bitte nehmen Sie Lytgobi erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Lytgobi einzunehmen?

Die Behandlung mit Lytgobi sollte begonnen werden von einem Arzt, der Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Gallengangskarzinomen hat. Nehmen Sie immer dieses Arzneimittel genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt

5 Tabletten von Lytgobi 4 mg (20 mg Futibatinib insgesamt) einmal täglich oral.
Falls erforderlich, wird Ihr Arzt die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen,.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut mit einem Glas Wasser jeden Tag zur gleichen Zeit. Lytgobi kann zusammen mit Nahrungsmitteln oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden, um sicherzustellen, dass die volle Dosis eingenommen wird.

Dauer der Behandlung

Nehmen Sie Lytgobi so lange ein, wie es vom Arzt verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Lytgobi eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie mehr Lytgobi eingenommen haben, als Sie sollten.

Wenn Sie die Einnahme von Lytgobi vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme von Lytgobi von 12 oder weniger Stunden vergessen haben, nehmen Sie die versäumte Dosis, sobald Sie sich daran erinnern.
- Wenn Sie die Einnahme von Lytgobi mehr als 12 Stunden vergessen haben, lassen Sie die versäumte Dosis aus. Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie erbrechen müssen. Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme verpasst haben.

Wenn Sie die Einnahme von Lytgobi abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Lytgobi nicht ab, ohne dies mit Ihrem Arzt zu besprechen, da ein Abbrechen der Behandlung den Therapieerfolg beeinträchtigen kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkung bemerken, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt. Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen treten häufig auf (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen).

- Migräne
- Darmobstruktion

Sonstige Nebenwirkungen

Wenn Sie andere Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Diese können mit folgenden Häufigkeiten auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- hohe oder niedrige Phosphatwerte in Blutuntersuchungen
- niedrige Natriumwerte bei Blutuntersuchungen
- Nägel, die sich vom Nagelbett ablösen, schlechte Nagelbildung, Verfärbung der Nägel
- Verstopfung
- Durchfall
- Mundtrockenheit
- Erbrechen
- Haarausfall (Alopezie)
- Gefühl von Müdigkeit oder Schwäche
- Trockene Haut
- erhöhte Leberenzymwerte in Blutuntersuchungen
- Übelkeit
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- verminderter Appetit
- Trockenes Auge
- Rötung, Schwellung, Abschälen oder Druckempfindlichkeit, hauptsächlich an den Händen oder Füßen (Hand-Fuß-Syndrom)
- verändertes Geschmackempfinden
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Augenprobleme, einschließlich Entzündung der Augen oder der Hornhaut (vorderer Teil des Auges), verschwommenes Sehen, plötzliches Auftreten kleiner dunkler Formen, die sich im Gesichtsfeld bewegen (Glaskörperflocken) und Lichtblitze im Gesichtsfeld (Photopsie).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lytgobi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lytgobi enthält

- Der Wirkstoff ist Futibatinib.
Jede Filmtablette enthält 4 mg Futibatinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Maisstärke, Crospovidon, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Mannitol, mikrokristalline Cellulose und Natriumlaurylsulfat (siehe Abschnitt 2, „Lytgobi enthält Lactose und Natrium“)
Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol und Titandioxid
Gleit- und Schmiermittel: Magnesiumstearat

Wie Lytgobi aussieht und Inhalt der Packung

Lytgobi 4 mg wird als runde, weiße Filmtabletten, mit „4MG“-Prägung auf der einen Seite und „FBN“-Prägung auf der anderen Seite geliefert.

Lytgobi Tabletten sind in eine Blisterkarte, die von einer Klappkarte umhüllt wird und einen 7-Tage-Vorrat enthält, wie nachfolgend verpackt:

- Dosis 20 mg pro Tag: Jede Klappkarte enthält 35 Tabletten (5 Tabletten einmal täglich).
- Dosis 16 mg pro Tag: Jede Klappkarte enthält 28 Tabletten (4 Tabletten einmal täglich).
- Dosis 12 mg pro Tag: Jede Klappkarte enthält 21 Tabletten (3 Tabletten einmal täglich).

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

ANHANG IV

**SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR
ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.