

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FRUZAQLA 1 mg tvrdé tobolky
FRUZAQLA 5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

FRUZAQLA 1 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg fruchintinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 1mg tvrdá tobolka obsahuje azobarviva: 0,0247 mg tartrazinu (E 102) a 0,0004 mg oranžové žluti SY (E110).

FRUZAQLA 5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg fruchintinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 5mg tvrdá tobolka obsahuje 0,1829 mg azobarviva červeně allura AC (E 129).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

FRUZAQLA 1 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná tvrdá želatinová tobolka o velikosti 3 (přibližná délka 16 mm) se žlutým víčkem a bílým tělem s černým potiskem „HM013“ nad „1mg“.

FRUZAQLA 5 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná tvrdá želatinová tobolka o velikosti 1 (přibližná délka 19 mm) s červeným víčkem a bílým tělem s černým potiskem „HM013“ nad „5mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek FRUZAQLA je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby, včetně chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu, oxaliplatinu a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek, a u kterých došlo k progresi nebo netolerují léčbu trifluridinem s tipiracilem nebo regorafenibem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem FRUZAQLA má zahájit lékař se zkušenostmi s použitím protinádorové terapie.

Dávkování

Doporučená dávka fruchintinibu je 5 mg (jedna 5mg tobolka) jednou denně vždy přibližně ve stejnou dobu po 21 po sobě jdoucích dní, následovaných 7denní přestávkou v užívání, což představuje kompletní cyklus 28 dní.

Délka léčby

Léčba fruchintinibem má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován přínos nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Vynechání dávky nebo zvracení

Jestliže od doby, kdy se vynechaná dávka měla užít, uplynulo méně než 12 hodin, je třeba ji užít a další dávka se má užít podle plánu.

Jestliže od doby, kdy se vynechaná dávka měla užít, uplynulo více než 12 hodin, je třeba ji vynechat a další dávka se má užít podle plánu.

Pokud pacient po užití dávky zvrací, nesmí ve stejný den opakovaně užít dávku, ale musí následující den pokračovat obvyklým dávkováním, jak je předepsáno.

Úprava dávky při výskytu nežádoucích účinků

Dávka se má upravit na základě bezpečnosti a snášenlivosti. Léčba fruchintinibem má být trvale ukončena u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat dávku 3 mg jednou denně. Doporučený plán snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučený plán snížení dávky přípravku FRUZAQLA

Plán snížení dávky	Dávka a plán	Počet a síla tobolek
První snížení dávky	4 mg jednou denně	Čtyři 1mg tobolky jednou denně
Druhé snížení dávky	3 mg jednou denně	Tři 1mg tobolky jednou denně

Doporučená úprava dávky při výskytu nežádoucích účinků je uvedena v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučená úprava dávky přípravku FRUZAQLA při výskytu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost ¹	Úprava dávky
Hypertenze	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none">• Pozastavení podávání přípravku, pokud navzdory zahájení nebo úpravě antihypertenzní léčby přetrvává hypertenze stupně 3.• Pokud dojde ke zmírnění hypertenze na stupeň 1 nebo výchozí stav, pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1. <p>Pokud pacient i při každodenním užívání 3 mg má hypertenzi stupně 3, trvalé ukončení podávání.</p>
	Stupeň 4	Trvalé ukončení podávání.

Hemoragické příhody	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavení podávání přípravku, dokud krvácení úplně nevymizí nebo nedojde ke zmírnění krvácení na stupeň 1. • Pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1. <p>Pokud pacient i při každodenním užívání 3 mg trpí hemoragickými stavy stupně 2, trvalé ukončení podávání.</p>
	Stupeň ≥ 3	Trvalé ukončení podávání.
Proteinurie	≥ 2 g / 24 hodin	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavení podávání přípravku až do úplného vymizení proteinurie nebo dokud není < 1 g / 24 h (stupeň 1). • Pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1. <p>Pokud se u pacienta i při každodenním užívání 3 mg vyskytne proteinurie ≥ 2 g / 24 h, trvalé ukončení podávání.</p> <p>V případě nefrotického syndromu trvalé ukončení podávání.</p>
Abnormality v testu jaterních funkcí	Abnormality v testu jaterních funkcí stupně 2 nebo stupně 3	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavení podávání přípravku, dokud se abnormality v testu jaterních funkcí nevrátí na stupeň 1 nebo výchozí stav. • Pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1. <p>Pokud má pacient i při každodenním užívání 3 mg abnormality v testu jaterních funkcí stupně 2 nebo stupně 3, trvalé ukončení podávání.</p>
	Stupeň ≥ 2 zvýšení (> 3 x ULN) buď alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy se současným zvýšením hladiny celkového bilirubinu > 2 x ULN v nepřítomnosti cholestázy; abnormální výsledky jaterních testů na stupni 4	Trvalé ukončení podávání.
Syndrom palmoplantární erythrodysestezie (PPES)	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • Podání podpůrné léčby. • Pozastavení podávání přípravku, dokud nedojde ke zmírnění PPES na stupeň 1 nebo výchozí stav. • Pokračování podávání na stejné úrovni dávky.
	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> • Podání podpůrné léčby. • Pozastavení podávání přípravku, dokud nedojde ke zmírnění PPES na stupeň 1 nebo výchozí stav.

		<ul style="list-style-type: none"> • Pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1. <p>Pokud pacient i při každodenním užívání 3 mg má PPES stupně 3, trvalé ukončení podávání.</p>
Jiné nežádoucí účinky	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavení podávání přípravku, dokud nedojde ke zmírnění reakce na stupeň 1 nebo výchozí stav. • Pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1. <p>Pokud má pacient i při každodenním užívání 3 mg jiné nežádoucí účinky stupně 3, trvalé ukončení podávání.</p>
	Stupeň 4	<p>Přerušeni podávání.</p> <p>Zvážení pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1, pokud se toxicita zmírní na stupeň 1 nebo výchozí stav a potenciální přínos převáží nad možnými riziky.</p>

¹Klasifikováno podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky národního onkologického institutu, verze 5.0 (NCI CTCAE v5).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Přípravek FRUZAQLA se nedoporučuje podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater, protože přípravek FRUZAQLA nebyl u této populace studován.

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 a více let není nutná žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

V indikaci metastazujícího kolorektálního karcinomu u pediatrické populace neexistuje relevantní použití přípravku FRUZAQLA.

Způsob podání

Přípravek FRUZAQLA je určen k perorálnímu podání.

Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla a mají se spolknout vcelku.

Tobolky se nesmí kousat, rozpouštět nebo otvírat, protože potenciální účinky těchto úprav nejsou známy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypertenze

U pacientů léčených fruchintinibem byla hlášena hypertenze, včetně hypertenzní krize (viz bod 4.8). Před započítím léčby fruchintinibem je třeba již existující hypertenzi sledovat a zajistit její adekvátní kontrolu v souladu se standardní lékařskou praxí.

V případě potřeby je třeba hypertenzi řešit pomocí antihypertenziv a úpravou dávky fruchintinibu (viz bod 4.2). V případě hypertenze, kterou nelze kontrolovat antihypertenzní léčbou, a u pacientů s hypertenzní krizí se musí podávání fruchintinibu trvale ukončit.

Hemoragické příhody

U pacientů léčených fruchintinibem byly hlášeny hemoragické příhody, včetně příhod v gastrointestinálním (GI) traktu (viz bod 4.8). Po léčbě fruchintinibem byly u pacientů hlášeny závažné a někdy fatální hemoragické příhody.

U pacientů ohrožených krvácením, včetně pacientů léčených antikoagulancii a dalšími souběžně podávanými přípravky, které zvyšují riziko krvácení, je třeba v souladu se standardní lékařskou praxí sledovat hematologické a koagulační profily. V případě závažného krvácení vyžadujícího okamžitý lékařský zákrok se musí podávání fruchintinibu trvale ukončit (viz bod 4.2).

Gastrointestinální perforace

U pacientů léčených fruchintinibem byly hlášeny příhody gastrointestinální perforace, včetně fatálních příhod (viz bod 4.8).

V průběhu léčby fruchintinibem je nutné pravidelně sledovat příznaky GI perforace.

U pacientů s GI perforací se musí podávání fruchintinibu trvale ukončit.

Proteinurie

U pacientů léčených fruchintinibem se objevily případy proteinurie.

Proteinurie se má sledovat před zahájením a během léčby fruchintinibem v souladu se standardní lékařskou praxí. Indikuje-li testovací proužek proteinurii ≥ 2 g / 24 hodin, může být nezbytné léčbu přerušit, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit. U pacientů s nefrotickým syndromem je nutné léčbu fruchintinibem trvale ukončit (viz bod 4.2).

Syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES)

PPES je nejčastěji hlášeným dermatologickým nežádoucím účinkem (viz bod 4.8).

Pokud je zaznamenána kožní reakce stupně ≥ 2 , může být nezbytné léčbu přerušit, upravit dávkování nebo léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2).

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

V klinických studiích byl u 1 pacienta (0,1 %) léčeného fruchintinibem hlášen PRES (viz také bod 4.8). PRES je vzácná neurologická porucha, která se může projevovat bolestmi hlavy, epileptickými záchvaty, letargií, zmateností, změnou mentální funkce, slepotou a dalšími poruchami

zraku nebo neurologickými poruchami, a to spolu s hypertenzí nebo bez ní. Pro potvrzení diagnózy PRES je třeba zobrazení mozku, pokud možno pomocí magnetické rezonance (MRI). U pacientů s PRES je nutné léčbu fruchintinibem ukončit, zajistit kontrolu hypertenze a podpůrnou léčbu dalších příznaků.

Porucha hojení ran

V klinických studiích byla u 1 pacienta (0,1 %) léčeného fruchintinibem hlášena porucha hojení ran.

Pacientům se doporučuje, aby alespoň 2 týdny před operací přestali užívat fruchintinib. Fruchintinib nesmí být znovu podáván po dobu nejméně 2 týdnů po operaci, jak je klinicky indikováno, pokud je prokázáno dostatečné hojení rány.

Arteriální a venózní tromboembolické příhody

Léčbu fruchintinibem se nedoporučuje zahajovat u pacientů, kteří v posledních 6 měsících prodělali tromboembolickou příhodu (včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie), nebo kteří v posledních 12 měsících prodělali cévní mozkovou příhodu či tranzitorní ischemickou ataku. Pokud existuje podezření na arteriální trombózu, musí se podávání fruchintinibu ihned ukončit.

Pomocné látky

1mg tobolky fruchintinibu obsahují tartrazin (E 102) a oranžovou žlut' SY (E 110), které mohou způsobovat alergické reakce.

5mg tobolky fruchintinibu obsahují červeň allura AC (E 129), která může způsobovat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku fruchintinibu

Induktory CYP3A

Souběžné podávání fruchintinibu s rifampicinem (silný induktor CYP3A) v dávce 600 mg jednou denně snížilo AUC_{inf} fruchintinibu o 65 % a C_{max} snížilo o 12 %. Je třeba zabránit souběžnému podávání fruchintinibu se silnými a středně silnými induktory CYP3A.

Inhibitory CYP3A

Souběžné podávání fruchintinibu s itraconazolem (silný inhibitor CYP3A) v dávce 200 mg dvakrát denně nemělo za následek žádné klinicky významné změny plochy pod křivkou závislosti koncentrace na čase (AUC) a C_{max} fruchintinibu. Při souběžném podávání fruchintinibu s inhibitory CYP3A není potřeba jeho dávku upravovat.

Látky snižující sekreci žaludeční kyseliny

Souběžné podávání fruchintinibu s rabeprazolem (inhibitor protonové pumpy) v dávce 40 mg jednou denně nemělo za následek žádné klinicky významné změny AUC fruchintinibu. Při souběžném podávání fruchintinibu s látkami snižujícími sekreci žaludeční kyseliny není potřeba jeho dávku upravovat.

Účinek fruchintinibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Léčivé přípravky, které jsou substráty P-glykoproteinu (P-gp)

Souběžné podání jedné 150mg dávky dabigatran-etexilátu (substrát P-gp) s jednou 5mg dávkou fruchintinibu snížilo AUC dabigatranu o 9 %. Při souběžném podávání fruchintinibu se substráty P-gp není potřeba jejich dávky upravovat.

Léčivé přípravky, které jsou substráty proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP)

Souběžné podání jedné 10mg dávky rosuvastatinu (substrát BCRP) s jednou 5mg dávkou fruchintinibu snížilo AUC rosuvastatinu o 19 %. Dávkování substrátů BCRP není potřeba při souběžném podávání s fruchintinibem upravovat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženám ve fertilním věku má být doporučeno, aby během léčby fruchintinibem a alespoň 2 týdny po užití poslední dávky fruchintinibu používaly vysoce účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Klinické údaje o podávání fruchintinibu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Fruchintinib může na základě svého mechanismu účinku potencionálně způsobit poškození plodu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně fetálních malformací (viz bod 5.3). Přípravek FRUZAQLA se nesmí v těhotenství podávat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu fruchintinibem.

Pokud pacientka fruchintinib užívá v průběhu těhotenství nebo pokud během léčby otěhotní, musí být informována o potencionálních rizicích pro plod.

Kojení

Bezpečnost užívání fruchintinibu v období kojení nebyla dosud stanovena. Není známo, zda se fruchintinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Údaje o vylučování fruchintinibu do mateřského mléka zvířat nejsou k dispozici. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

V průběhu léčby a po dobu 2 týdnů po podání poslední dávky je třeba kojení přerušit.

Fertilita

Údaje o účincích fruchintinibu na fertilitu člověka nejsou k dispozici. Výsledky studií na zvířatech naznačují, že fruchintinib může narušit fertilitu u mužů a u žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fruchintinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání fruchintinibu se může vyskytnout únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou hypertenze (49,3 %), anorexie (35,6 %), proteinurie (35,5 %), PPES (34,6 %), hypotyreóza (32,4 %), dysfonie (28,6 %), průjem (26,3 %) a astenie (24,5 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 jsou hypertenze (19,1 %) a PPES (8,3 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální krvácení (1,5 %), pneumonie (1,5 %), hypertenze (1,5 %) a gastrointestinální perforace (1,3 %).

Četnost přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků činí 7,6 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k přerušení léčby je proteinurie (1,6 %).

Četnost snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků činí 20,5 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími ke snížení dávky jsou PPES (6,4 %), hypertenze (3,7 %) a proteinurie (3,4 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na souhrnných údajích z klinických studií zahrnujících 911 pacientů s dříve léčeným mCRC. Pacienti byli vystaveni alespoň 1 dávce (5 mg) fruchintinibu v monoterapii (5 mg jednou denně po dobu 3 týdnů / 1 týden přestávka) během mediánu 3,68 měsíců.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích nebo po uvedení fruchintinibu na trh jsou uvedeny v tabulce 3 podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence. Účinek s nejčastější frekvencí je uveden jako první. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s mCRC léčených fruchintinibem (n = 911)

Třídy orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky Všechny stupně
Infekce a infestace	Časté	Pneumonie Infekce horních cest dýchacích ¹ Bakteriální infekce ²
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie ³
	Časté	Leukopenie ⁴ Neutropenie ⁵
Endokrinní poruchy	Velmi časté	Hypotyreóza ⁶
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Anorexie ⁷
	Časté	Hypokalemie
Poruchy nervového systému	Méně časté	Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie*
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze ⁸
	Není známo	Aortální disekce [†]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dysfonie ⁹
	Časté	Epistaxe Bolest v krku ¹⁰

Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Stomatitida ¹¹
	Časté	Gastrointestinální krvácení ¹² Gastrointestinální perforace ¹³ Zvýšené pankreatické enzymy ¹⁴ Bolest úst ¹⁵
	Méně časté	Pankreatitida ¹⁶
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšený celkový bilirubin ¹⁷ Zvýšená alaninaminotransferáza
	Méně časté	Cholecystitida ¹⁸
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie
	Časté	Vyrážka ¹⁹
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální diskomfort ²⁰ Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Proteinurie ²¹
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie Únava
	Časté	Zánět sliznice
	Méně časté	Porucha hojení ran ^{*, 22}

Bezpečnostní údaje jsou založené na údajích všech pacientů s mCRC, kteří obdrželi alespoň 1 dávku (5 mg) fruchintinibu v monoterapii (5 mg jednou denně po dobu 3 týdnů / 1 týden přestávka) v následujících souhrnných studiích: 2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO, 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 včetně otevřené japonské bezpečnostní úvodní kohorty; 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Hlášeno v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh.

†Hlášeno po uvedení přípravku na trh.

Následující pojmy představují skupinu souvisejících příhod, které popisují zdravotní stave spíše než jedinou příhodu:

¹Infekce horních cest dýchacích zahrnuje nazofaryngitidu, faryngitidu a infekci horních cest dýchacích.

²Bakteriální infekce zahrnuje asymptomatickou bakteriurii, bakteriální infekci, bakteriurii, flegmónu (celulitidu), kolitidu vyvolanou Clostridium difficile, infekci vyvolanou Clostridium difficile, sepsi vyvolanou enterobakteriemi, zánět močových cest způsobený Escherichia coli, folikulitidu, furunkl, paronychii, streptokokovou faryngitidu, streptokokovou bakteriemi, bakteriální zánět močových cest, zánět močových cest způsobený stafylokokem.

³Trombocytopenie zahrnuje snížený počet trombocytů, trombocytopenii.

⁴Leukopenie zahrnuje leukopenii, snížený počet leukocytů.

⁵Neutropenie zahrnuje neutropenii, snížený počet neutrofilů.

⁶Hypotyreóza zahrnuje zvýšení hormonu stimulujícího štítnou žlázu, hypotyreózu.

⁷Anorexie zahrnuje sníženou chuť k jídlu, snížení tělesné hmotnosti.

⁸Hypertenze zahrnuje zvýšený diastolický krevní tlak, zvýšený krevní tlak, diastolickou hypertenzi, hypertenzi, hypertenzní krizi.

⁹Dysfonie zahrnuje afonii, dysfonii.

¹⁰Bolest v krku zahrnuje laryngeální diskomfort, laryngeální bolest, orofaryngeální diskomfort, orofaryngeální bolest.

¹¹Stomatitida zahrnuje aftózní vřed, vřed dásně, vřed úst, stomatitidu, vřed jazyka.

¹²Gastrointestinální krvácení zahrnuje anální krvácení, anastomotické krvácení, žaludeční krvácení, gastrointestinální krvácení, hematochezii, hemoroidální krvácení, krvácení v tenkém střevě, krvácení v dolní části gastrointestinálního traktu, rektální krvácení, krvácení v horní části gastrointestinálního traktu.

¹³Gastrointestinální perforace zahrnuje žaludeční perforaci, perforovaný žaludeční vřed, gastrointestinální perforaci, perforaci střeva, perforaci tlustého střeva, rektální perforaci, perforaci tenkého střeva.

¹⁴Zvýšené pankreatické enzymy zahrnují zvýšenou amylázu, hyperamylazemii, hyperlipasemii, zvýšenou lipázu.

¹⁵Bolest úst zahrnuje bolest dásně, bolest úst, bolest zubu.

¹⁶Pankreatitida zahrnuje pankreatitidu, akutní pankreatitidu.

¹⁷Zvýšení celkového bilirubinu zahrnuje zvýšení konjugovaného bilirubinu, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení nekonjugovaného bilirubinu v krvi, hyperbilirubinemii, žloutenku, cholestatickou hepatitidu.

¹⁸Cholecystitida zahrnuje cholecystitidu, akutní cholecystitidu, infekční cholecystitidu.

¹⁹Vyrážka zahrnuje vyrážku, erytematózní vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivá vyrážku.

²⁰Muskuloskeletální diskomfort zahrnuje bolest kostí, svalový spasmus, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální bolest, bolest krku, bolest v končetině.

²¹Proteinurie zahrnuje albuminurii, přítomnou bílkovinu v moči, proteinurii.

²²Porucha hojení ran zahrnuje poruchu hojení, dehiscenci ran.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje o následujících vybraných nežádoucích účincích jsou založeny na pacientech, kteří obdrželi alespoň 1 dávku (5 mg) fruchintinibu (5 mg jednou denně po dobu 3 týdnů / 1 týden přestávka) ve třech randomizovaných placebem kontrolovaných studiích (2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO, 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Pokyny k řešení těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Hypertenze

Hypertenze byla hlášena u 47,4 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Přibližně polovina těchto příhod se vyskytla během prvních 2 týdnů po zahájení léčby fruchintinibem. Případy hypertenze stupně ≥ 3 byly hlášeny u 18,4 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Střední doba nástupu u pacientů léčených fruchintinibem činila 15 dní (rozmezí: 1 den až 7,6 měsíců). U tří pacientů (0,4 %) léčených fruchintinibem se vyskytla hypertenzní krize. Ve většině případů reakce ustoupily nebo byly vyřešeny po přerušení léčby nebo snížení dávky, k čemuž došlo u 3,1 %, resp. 3,7 % pacientů. U 0,5 % pacientů vedla hypertenze k trvalému ukončení léčby.

Hemoragické příhody

Hemoragické příhody byly hlášeny u 26,5 % pacientů v rameni s fruchintinibem a u 14,6 % pacientů v rameni s placebem. Většina hemoragických příhod u pacientů léčených fruchintinibem byla lehkých až středně těžkých (incidence hemoragických příhod stupně ≥ 3 byla v rameni s fruchintinibem 2,0 %). Střední doba nástupu u pacientů léčených fruchintinibem činila 23 dní (rozmezí: 1 den až 9,8 měsíců). Fatální hemoragické příhody byly hlášeny u 0,5 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Incidence hemoragických příhod vedoucích k přerušení podávání přípravku činila 1,2 %. Nejčastějšími hemoragickými příhodami bylo gastrointestinální krvácení (7 %) a epistaxe (5,6 %). Nejčastěji hlášenou závažnou hemoragickou příhodou bylo gastrointestinální krvácení, které bylo hlášeno u 1,5 % pacientů v rameni s fruchintinibem ve srovnání s 0,5 % pacientů v rameni s placebem.

Gastrointestinální (GI) perforace

Případy gastrointestinální perforace byly hlášeny u 1,5 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Fatální GI perforace byla hlášena u 0,1 % pacientů léčených fruchintinibem. Nejčastějším případem GI perforace byla intestinální perforace (0,8 %). Incidence případů GI perforace vedoucích k ukončení podávání přípravku činila 1,0 %.

Proteinurie

Proteinurie byla hlášena u 32,9 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Většina případů proteinurie u pacientů léčených fruchintinibem byla lehkých až středně těžkých (incidence proteinurie stupně ≥ 3 byla v rameni s fruchintinibem 2,8 %). Střední doba nástupu u pacientů léčených fruchintinibem činila 28 dní (rozmezí: 6 dní až 1,3 roku). Většina příhod ustoupila nebo byla vyřešena po přerušení léčby nebo snížení dávky. U 1,8 % pacientů léčených fruchintinibem vedla proteinurie k trvalému ukončení léčby.

Syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES)

Syndrom palmoplantární erytrodysestezie byl hlášen u 32,7 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Incidence PPES stupně ≥ 3 v rameni s fruchintinibem činila 8,5 %. Střední doba nástupu u pacientů léčených fruchintinibem činila 20 dní (rozmezí: 1 den až 7,4 měsíců). Ve většině případů reakce ustoupily nebo byly vyřešeny po přerušení léčby nebo snížení dávky, k čemuž došlo u 6,4 %, resp. 6,3 % pacientů. U 0,5 % léčených pacientů vedl PPES k trvalému ukončení léčby.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

Jeden případ (0,1 %) PRES (stupně 4) byl hlášen u pacientů, kteří v klinické studii dostávali fruchintinib v monoterapii. PRES byl také hlášen po uvedení přípravku na trh. Všechny případy PRES se vyřešily po ukončení léčby a vysazení dávky.

Hypotyreóza

Hypotyreóza byla hlášena u 31,5 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Incidence poruchy štítné žlázy stupně ≥ 3 v rameni s fruchintinibem byla nízká (0,3 %). Střední doba nástupu u pacientů léčených fruchintinibem činila 56 dní (rozmezí: 18 dní až 1,4 roku). Žádné příhody nevedly ke snížení dávky či k ukončení léčby.

Infekce

Infekce byly hlášeny u 23,4 % pacientů v rameni s fruchintinibem a u 13,3 % pacientů v rameni s placebem. Většina infekcí u pacientů léčených fruchintinibem byla lehkých až středně těžkých (incidence infekcí stupně ≥ 3 byla v rameni s fruchintinibem 6 %). Závažné infekce byly hlášeny u 4,1 % pacientů a fatální infekce byly hlášeny u 1,0 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Infekce mající za následek přerušení podávání přípravku se vyskytly u 0,9 % pacientů. Nejčastější infekcí byl zánět horních cest dýchacích (5,0 %). Nejčastěji hlášenou závažnou infekcí byla pneumonie (1,4 %).

Abnormality testů jaterních funkcí

Abnormality testů jaterních funkcí byly hlášeny u 36,4 % pacientů v rameni s fruchintinibem a u 23,5 % pacientů v rameni s placebem. Většina jaterních poruch u pacientů léčených fruchintinibem byla lehkých až středně těžkých (abnormality testů jaterních funkcí stupně ≥ 3 se vyskytly u 8,8 % pacientů v rameni s fruchintinibem). Nejčastějšími abnormálními výsledky funkčních jaterních testů byly zvýšení AST (18,1 %), zvýšení celkového bilirubinu (18,3 %) a zvýšení ALT (15,5 %). Střední doba nástupu u pacientů léčených fruchintinibem činila 28 dní (rozmezí: 4 dny až 12 měsíců). Závažné abnormální výsledky funkčních jaterních testů byly hlášeny u 2,3 % pacientů a abnormální výsledky funkčních jaterních testů s fatálními následky byly hlášeny u 0,3 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Abnormální výsledky funkčních jaterních testů mající za následek přerušení podávání přípravku a snížení dávky se vyskytly u 4,6 %, resp. 2,0 % pacientů, k trvalému ukončení podávání došlo u 1,5 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejvyšší dávka fruchintinibu studovaná v klinických studiích činila 6 mg za den. Účinky předávkování fruchintinibem nejsou známy, žádné specifické antidotum fruchintinibu není známo. V případě předávkování přerušete podávání fruchintinibu, je třeba provést obecná podpůrná opatření a pacienta sledovat až do klinické stabilizace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, tyrosinkinázové inhibitory receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR), kód ATC: L01EK04

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Fruchintinib je selektivní inhibitor tyrosinové kinázy VEGFR -1, -2 a -3 s protinádorovými účinky vyplývajícími ze suprese nádorové angiogeneze.

Elektrofyzologie srdce

Při doporučené dávce fruchintinibu nebylo pozorováno žádné prodloužení korigovaného intervalu QT (QTc) na srdeční frekvenci (> 10 milisekund). Analýza koncentrace-QT (n = 205) neprokázala souvislost mezi koncentracemi fruchintinibu v plazmě a změnami intervalu QTc oproti výchozí hodnotě.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost fruchintinibu a nejlepší podpůrné péče (best supportive care, BSC) byly hodnoceny v randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii fáze III (FRESCO-2) u pacientů s mCRC dříve léčených například chemoterapií na bázi oxaliplatinu či irinotekanu. Klinická účinnost fruchintinibu ve studii FRESCO-2 je popsána níže.

Studie FRESCO-2

Klinická účinnost a bezpečnost fruchintinibu byly hodnoceny v globální, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii fáze III (FRESCO-2) u 691 pacientů s mCRC, kteří byli dříve léčeni standardními schválenými léčebnými postupy, včetně chemoterapie na bázi fluorpyrimidinu, oxaliplatinu a irinotekanu, anti-VEGF biologické léčby, anti-EGFR léčby, pokud se jednalo o onemocnění s RAS genem divokého typu, a došlo u nich k progresi onemocnění nebo měli intoleranci k trifluridinu/tipiracilu a/nebo regorafenibu. Pacienti byli považováni za netolerantní k trifluridinu/tipiracilu nebo regorafenibu, pokud dostali alespoň 1 dávku jedné z uvedených látek a léčbu ukončili z jiného důvodu než kvůli progresi onemocnění. Pacienti s nádory MSI-H či dMMR byli dříve léčeni inhibitory imunitních kontrolních bodů a pacienti s nádory s mutacemi BRAF V600E byli dříve léčeni inhibitory BRAF, pokud tyto inhibitory byly schváleny a byly dostupné v příslušné zemi nebo regionu, kde se pacient nacházel. Randomizace byla stratifikována podle předchozí léčby (trifluridin/tipiracil vs. regorafenib vs. trifluridin/tipiracil a regorafenib), stavu RAS (divoký typ vs. mutovaný) a délky trvání metastazujícího onemocnění (≤ 18 měsíců vs. > 18 měsíců).

Vyloučení byli pacienti se skóre výkonnostního stavu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , ejekční frakcí levé komory ≤ 50 %, systolickým krevním tlakem > 140 mm Hg nebo diastolickým krevním tlakem > 90 mm Hg, proteinem v moči ≥ 1 g/24 h nebo tělesnou hmotností < 40 kg. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Klíčovým sekundárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS, podle posouzení zkoušejícího s použitím kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST, verze 1.1)) a další podpůrné sekundární cílové parametry zahrnovaly míru kontroly onemocnění.

Celkem 691 pacientů bylo randomizováno (2:1) k léčbě dávkou 5 mg fruchintinibu podávaného perorálně jednou denně (n = 461) plus BSC nebo k podávání placeba perorálně jednou denně (n = 230) plus BSC (dále jen fruchintinib, resp. placebo) po dobu 21 dní a následně 7 dnů bez léčby, což představuje 28denní léčebný cyklus.

Medián věku 691 randomizovaných pacientů byl 64 let (rozmezí: 25 až 86), přičemž 47 % bylo ve věku ≥ 65 let. Pacientů (mužů) bylo 55,7 %, 80,9 % bylo bělochů, a skóre ECOG PS = 0 (43,1 %) nebo 1 (56,9 %). U 36,9 % pacientů byl při vstupu do studie hlášen nádor s RAS divokého typu. Medián trvání metastazujícího onemocnění byl 39 měsíců (rozmezí: 6 měsíců až 16,1 let). Medián předchozích linií léčby metastazujícího onemocnění byl 4 (rozmezí: 2 až 16).

Vedle předchozí chemoterapeutické léčby na bázi fluorpyrimidinu, oxaliplatinu a irinotekanu dostávalo 96,4 % pacientů anti-VEGF léčbu, 38,8 % dostávalo anti-EGFR léčbu, 52,2 % dostávalo

trifluridin/tipiracil, 8,4 % dostávalo regorafenib, 39,4 % dostávalo trifluridin/tipiracil i regorafenib, 4,6 % podstupovalo léčbu imunoterapií a 2,3 % dostávalo inhibitor BRAF.

Ve studii FRESCO-2 vedlo přidání fruchintinibu k BSC ve srovnání s placebem a BSC ke statisticky významnému zlepšení OS a PFS (viz tabulka 4 a obrázek 1).

Tabulka 4: Výsledky účinnosti podle studie FRESCO-2

Cílový parametr	Fruchintinib (n = 461)	Placebo (n = 230)
OS		
Medián v měsících (95% IS)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Poměr rizik ¹ (95% IS)	0,66 (0,55; 0,80)	
p-hodnota ²	< 0,001	
PFS³		
Medián v měsících (95% IS)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Poměr rizik ¹ (95% IS)	0,32 (0,27 až 0,39)	
p-hodnota ²	< 0,001	

Zkratky: IS = interval spolehlivosti, HR = poměr rizik, n = počet pacientů, OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresse

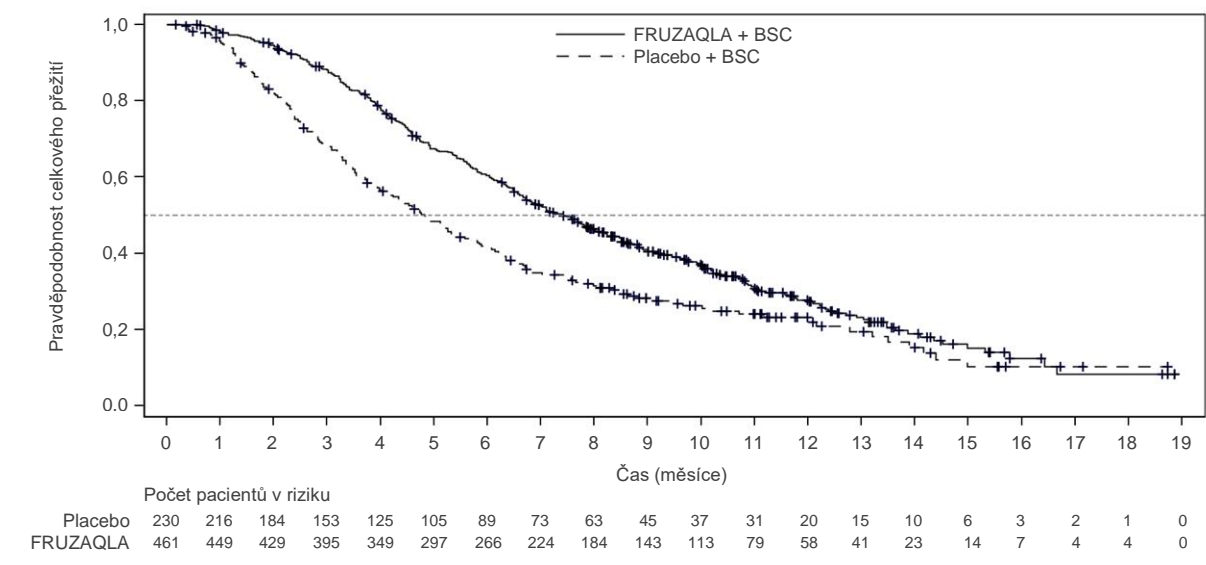
Medián OS a PFS se vypočítal metodou podle Kaplana a Meiera.

¹HR a jeho 95% IS byl odhadnut pomocí stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik (beroucí v úvahu stratifikační faktory), ve kterém je léčebné rameno jedinou proměnnou v modelu.

²p-hodnota (2stranná) se vypočítala pomocí stratifikovaného log-rank testu, aby se zohlednily stratifikační faktory.

³Posouzeno zkoušejícím s použitím RECIST, verze 1.1

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii FRESCO-2



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem FRUZAQLA u všech podskupin pediatrické populace u metastazujícího kolorektálního karcinomu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání fruchintinibu činila střední doba dosažení maximální plazmatické koncentrace fruchintinibu (T_{max}) přibližně 2 hodiny. U fruchintinibu se druhé absorpční maximum objevilo přibližně za 24 hodin po podání přípravku. Po opakovaném dávkování jednou denně se expozice fruchintinibu (C_{max} a AUC_{0-24h}) zvyšovala úměrně k dávce v rozmezí dávek od 1 do 6 mg (0,2- až 1,2násobek doporučeného dávkování). Po podávání dávky 5 mg fruchintinibu jednou denně po dobu 21 dnů se 7 dní bez léčby v každém 28denním cyklu u pacientů s pokročilými solidními nádory bylo ustáleného stavu fruchintinibu dosaženo po 14 dnech a průměrná akumulace na základě AUC_{0-24h} představovala v poměru k jedné dávce 4násobek. Při doporučené dávce 5 mg fruchintinibu činil geometrický průměr (% CV) C_{max} a AUC_{0-24h} fruchintinibu v ustáleném stavu 300 ng/ml (28 %), resp. 5880 ng*h/ml (29 %).

Vliv jídla

Ve srovnání se stavem na lačno nemělo u zdravých subjektů jídlo s vysokým obsahem tuku na farmakokinetiku fruchintinibu žádný klinicky významný vliv. Fruchintinib lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Hodnota zdánlivého distribučního objemu fruchintinibu činí přibližně 48,5 l. Vazba fruchintinibu na plazmatické bílkoviny *in vitro* činí přibližně 95 %, zejména se váže na lidský sérový albumin.

Biotransformace

Fruchintinib je metabolizován řadou enzymů, včetně CYP450 (podskupiny CYP3A a CYP2C) a enzymovými systémy jinými než CYP450. Studie metabolismu *in vivo* a hmotnostní bilance [^{14}C] značeného fruchintinibu prokázala, že fruchintinib v lidské plazmě existuje hlavně v nezměněné formě, což představuje přibližně 72 % celkové expozice v plazmě, a N-demethyl metabolit fruchintinibu zprostředkovaný CYP3A4 představuje přibližně 17 % celkové expozice v plazmě. Další metabolické cesty zahrnují vícemístnou monooxidaci, O-demethylaci, N-demethylaci, řetězec O-derivátů chinazolinu a hydrolyzu amidů. Metabolity fáze II jsou především konjugáty kyseliny glukuronové a kyseliny sírové produktů fáze I.

Studie in vitro

Enzymy cytochromu P450

Z izoforem CYP byl hlavním enzymem podílejícím se na metabolismu fruchintinibu CYP3A4, s menším přispěním CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19.

Fruchintinib není v terapeuticky relevantních koncentracích inhibítorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A, ani induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP3A.

Transportní systémy

Fruchintinib není substrátem P-glykoproteinu (P-gp), proteinu transportujícího organické anionty (OATP)1B1 ani OATP1B3. V podmínkách *in vitro* inhiboval fruchintinib v závislosti na dávce P-glykoprotein (P-gp) a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) a prokázala se u něj rozpustnost ve vodě závislá na pH.

Fruchintinib není v terapeuticky relevantních koncentracích inhibitelem OATP1B1, OATP1B3, transportního systému organických aniontů (OAT)1, OAT3, transportního systému organických kationtů (OCT)2, proteinů extruze léčiv a toxinů (MATE)1 ani MATE2-K.

Eliminace

Zdánlivá clearance (Cl/F) fruchintinibu činí v ustáleném stavu po dávce jednou denně u pacientů s pokročilými solidními nádory 14,8 ml/min. Průměrný poločas eliminace fruchintinibu je přibližně 42 hodin.

Po podání jedné 5mg radioaktivně značené dávky fruchintinibu zdravým subjektům bylo přibližně 60 % dávky eliminováno v moči (0,5 % dávky jako nezměněný fruchintinib) a 30 % dávky ve stolici (5 % dávky jako nezměněný fruchintinib).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Na základě populačních farmakokinetických analýz neměla lehká až středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) 30 až 89 ml/min) na farmakokinetiku fruchintinibu žádný klinicky významný vliv. Ve farmakokinetické studii byly AUC_{0-inf} a C_{max} nevázaného fruchintinibu u subjektů se středně těžkou (CrCl 30–59 ml/min, n = 8) či těžkou (CrCl 15–29 ml/min, n = 8) poruchou funkce ledvin podobné jako u subjektů s normální funkcí ledvin (CrCl \geq 90 ml/min, n = 8).

Porucha funkce jater

Mezi pacienty s normální funkcí jater a pacienty s lehkou (celkový bilirubin \leq ULN s AST větším než ULN nebo celkový bilirubin $>$ 1- až 1,5násobek ULN s AST) poruchou funkce jater nebyly na základě populačních farmakokinetických analýz pozorovány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetiky fruchintinibu. Na základě farmakokinetické studie věnované poruše funkce jater po perorálním podání jedné 2mg dávky fruchintinibu nebyly u subjektů se středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater pozorovány žádné klinicky významné rozdíly AUC s normalizovanou dávkou fruchintinibu.

Věk, tělesná hmotnost, pohlaví či rasa

Populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že věk (18 až 82 let), tělesná hmotnost (48 až 108 kg), pohlaví a rasa neměly na farmakokinetiku fruchintinibu žádný klinicky významný vliv.

Pediatrická populace

S fruchintinibem nebyly u pacientů do 18 let provedeny žádné farmakokinetické studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách a reprodukční toxicity byla toxicita pozorována při průměrných koncentracích fruchintinibu v plazmě pod očekávanými humánními terapeutickými koncentracemi.

Toxicita po opakovaných dávkách

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách byly účinky na hlavní cílové orgány identifikovány v gastrointestinálním traktu, hepatobiliárním systému, imunitním systému, kosterní soustavě (femur a zuby), ledvinách, hematopoietickém systému a nadledvinách a zdá se, že souvisejí s farmakologií inhibitoru VEGF a/nebo s poškozením signální dráhy VEGF. Všechny nálezy byly reverzibilní po 4 týdnech bez léčby, s výjimkou kosterní soustavy (zlomené/vypadlé zuby).

Porucha fertility

Ve studii fertility a raného embryonálního vývoje provedené na potkanech byly reprodukční ukazatele u samců a samic sníženy při expozicích přibližně 3,2- resp. 0,8násobku AUC u člověka. Ve stejné studii byly pozorovány vyšší preimplantační ztráty závislé na dávce

Reprodukční toxicita

Ve studii embryofetálního vývoje provedené na potkanech byly embryotoxické a teratogenní účinky zahrnující fetální externí, viscerální a vrozené muskuloskeletální malformace pozorovány při subklinických úrovních expozice za nepřítomnosti nadměrné mateřské toxicity. Malformace ovlivňovaly primárně hlavu, ocas, jazyk, cévy, srdce, tymus a vyvíjející se kostru (zejména páteř).

Genotoxicita

Žádný důkaz genotoxicity nebyl ve studiích *in vitro* a *in vivo* pozorován.

Kancerogeneze

Studie kancerogenity nebyly s fruchintinibem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Kukuřičný škrob
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Mastek (E 553b)

Tobolka (pouze 1 mg tvrdé tobolky)

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Tartrazin (E 102)
Oranžová žlut' SY (E 110)

Tobolka (pouze 5 mg tvrdé tobolky)

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Červeň allura AC (E 129)
Brilantní modř FCF (E 133)

Potiskový inkoust

Šelak (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Hydroxid draselný
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) (45 ml) s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem a HDPE vložkou s vysoušedlem obsahující silikagel. Vysoušedlo se musí ponechat uvnitř lahvičky.

Lahvička obsahuje 21 tvrdých tobolek. Lahvička je zabalena do krabičky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1827/001
EU/1/24/1827/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
A98 CD36
Irsko

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, K32 YD60
Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA 1 MG TVRDÉ TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FRUZAQLA 1 mg tvrdé tobolky
fruchintinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg fruchintinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje tartrazin (E 102) a oranžovou žlut' SY (E 110).
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nevyjímejte z lahvičky.
Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/24/1827/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

FRUZAQLA 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY 1 MG TVRDÉ TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FRUZAQLA 1 mg tvrdé tobolky
fruchintinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg fruchintinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje tartrazin (E 102) a oranžovou žlut' SY (E 110).
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nevyjímejte z lahvičky.
Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/24/1827/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA 5 MG TVRDÉ TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FRUZAQLA 5 mg tvrdé tobolky
fruchintinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg fruchintinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje červeň allura AC (E 129).
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nevyjímejte z lahvičky.
Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/24/1827/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

FRUZAQLA 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY 5 MG TVRDÉ TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FRUZAQLA 5 mg tvrdé tobolky
fruchintinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg fruchintinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje červeň allura AC (E 129).
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nevyjímejte z lahvičky.
Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/24/1827/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

FRUZAQLA 1 mg tvrdé tobolky

FRUZAQLA 5 mg tvrdé tobolky

fruchintinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek FRUZAQLA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek FRUZAQLA užívat
3. Jak se přípravek FRUZAQLA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek FRUZAQLA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek FRUZAQLA a k čemu se používá

Přípravek FRUZAQLA obsahuje léčivou látku fruchintinib, což je druh protinádorového léčivého přípravku zvaný inhibitor kinázy.

Přípravek FRUZAQLA se používá k léčbě dospělých pacientů s nádorovým onemocněním tlustého střeva a konečníku (kolorektální karcinom), které se rozšířilo do dalších částí těla (metastazovalo). Používá se, pokud jiné druhy léčby nefungují nebo pokud pro Vás není vhodná jiná léčba.

Jak přípravek FRUZAQLA působí

Aby nádorové buňky mohly růst, potřebují krevní cévy. Přípravek FRUZAQLA brání tomu, aby nádory vytvářely nové cévy, čímž se zpomaluje růst a šíření nádoru.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku nebo důvodu, proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek FRUZAQLA užívat

Neužívejte přípravek FRUZAQLA

- jestliže jste alergický(á) na fruchintinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku FRUZAQLA nebo kdykoli během léčby se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud máte následující potíže:

- **Vysoký krevní tlak.** Před užíváním nebo při užívání tohoto přípravku se lékař má ujistit, že je Váš krevní tlak pod kontrolou.
- Jakékoliv **problémy s krvácením.** Informujte svého lékaře, pokud máte nebo jste někdy měl(a) problémy s krvácením, užíváte warfarin, acenokumarol nebo jiný přípravek k ředění krve, aby se zabránilo tvorbě krevních sraženin.
- **Závažné problémy se žaludkem a střevy** způsobené proděravěním stěny střeva (známé pod názvem gastrointestinální perforace). Pokud máte závažné problémy se žaludkem a střevy, sdělte to ihned svému lékaři.
- **Problémy s ledvinami** (projevující se přítomností bílkoviny v moči).
- Jakékoliv **kožní problémy**, které mohou zahrnovat zarudnutí, bolest, otok nebo puchýře na dlaních nebo chodidlech.
- Nedávná **silná a přetrvávající bolest hlavy, poruchy zraku, epileptické záchvaty nebo změny duševního stavu** (jako například zmatenost, ztráta paměti či ztráta orientace). Pokud Vy nebo někdo z Vašich blízkých zaznamenáte jakékoli z těchto změn, sdělte to ihned svému lékaři.
- Nezahojená rána, nebo pokud jste nedávno podstoupil(a) nebo podstoupíte operaci. Přípravek FRUZAQLA může ovlivňovat způsob, jak se **hojí rány**.
- **Nedávné problémy s krevními sraženinami** v žilách a tepnách (druh krevních cév), včetně cévní mozkové příhody, srdeční příhody, embolie nebo trombózy.

Lékař Vám může podat jiné léčivé přípravky, aby zabránil závažnějším komplikacím a omezil Vaše příznaky. Může další dávku přípravku FRUZAQLA odložit nebo léčbu přípravkem FRUZAQLA ukončit.

Děti a dospívající

Přípravek FRUZAQLA není určen k léčbě dětí a dospívajících s rakovinou tlustého střeva nebo konečníku, která se rozšířila do dalších částí těla.

Další léčivé přípravky a přípravek FRUZAQLA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Zejména svého lékaře nebo lékárníka informujte o přípravcích k léčbě tuberkulózy nebo některých jiných infekcí, jako je rifampicin.

Těhotenství

Přípravek FRUZAQLA nebyl studován u těhotných žen. Pokud to není zcela nezbytné, nesmí se, kvůli jeho působení, přípravek FRUZAQLA užívat v průběhu těhotenství, protože může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař s Vámi probere možná rizika užívání tohoto přípravku v průběhu těhotenství.

Antikoncepce pro ženy

Ženy, které mohou otěhotnět, mají během léčby a alespoň 2 týdny po užití poslední dávky přípravku FRUZAQLA používat vysoce účinnou antikoncepci. Poradte se se svým lékařem, jaká antikoncepce je pro Vás nejvhodnější.

Kojení

Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Není známo, zda přípravek FRUZAQLA přechází do lidského mateřského mléka, a nelze vyloučit riziko pro novorozence a kojence. V průběhu léčby tímto přípravkem a alespoň 2 týdny po užití poslední dávky přípravku FRUZAQLA nesmíte kojit. Poradte se se svým lékařem, jak v této době nejlépe krmit své dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek FRUZAQLA má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po užití přípravku FRUZAQLA můžete být unavený(á). Pokud se u Vás vyskytnou příznaky, které ovlivňují schopnost soustředit se a reagovat, neřídte a neobsluhujte žádné nástroje ani stroje.

Přípravek FRUZAQLA obsahuje

Pouze v 1mg tobolkách tartrazin (E 102) a oranžovou žluť SY (E 110). Jedná se o barviva, která mohou způsobit alergické reakce.

Pouze v 5mg tobolkách červeň allura AC (E 129). Jedná se o barvivo, které může způsobit alergické reakce.

3. Jak se přípravek FRUZAQLA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka

Doporučená dávka činí 5 miligramů (mg) užívaných jednou denně přibližně ve stejnou dobu po dobu 21 dní, následovaných 7denní přestávkou (bez léčby). To představuje 1 cyklus léčby.

V závislosti na Vaší odpovědi na léčbu a na možných nežádoucích účincích Vás může lékař požádat, abyste dávku snížil(a) nebo léčbu dočasně přerušil(a) nebo trvale ukončil(a).

Jak se přípravek FRUZAQLA užívá

- Přípravek FRUZAQLA užívejte s jídlem nebo bez jídla.
- Tobolku polykejte vcelku a zapijte vodou nebo jiným nápojem.
- Tobolky nekousejte, nerozpouštějte ani neotevírejte, protože nejsou známy možné účinky, když neužijete tobolku vcelku.
- Pokud máte nebo se domníváte, že můžete mít problém se spolknutím tobolky vcelku, poraďte se před započatím léčby se svým lékařem.

Jak dlouho se přípravek FRUZAQLA užívá

Lékař Vás bude pravidelně kontrolovat. Dokud bude přípravek FRUZAQLA působit a nežádoucí účinky budou přijatelné, budete jej užívat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku FRUZAQLA, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku než Vaši předepsanou dávku, sdělte to ihned svému lékaři. Můžete potřebovat lékařskou pomoc a lékař Vám může sdělit, abyste přestal(a) přípravek FRUZAQLA užívat.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek FRUZAQLA

Jestliže do doby, kdy máte užít další dávku, zbývá méně než 12 hodin, vynechanou dávku přeskočte a další dávku užijte podle plánu.

Jestliže do doby, kdy máte užít další dávku, zbývá více než 12 hodin, vynechanou dávku užijte a další užijte podle plánu.

Pokud po užití přípravku FRUZAQLA zvracíte, neužívejte náhradní tobolku. Pokračujte další dávkou v obvyklou dobu.

Před ukončením léčby přípravkem FRUZAQLA

Nepřestávejte užívat tento přípravek, pokud Vám to neřekne lékař. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při užívání tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Závažné nežádoucí účinky

Ohledně informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků.

Vysoký krevní tlak

Informujte svého lékaře, pokud pocítíte následující příznaky:

- silná bolest hlavy,
- točení hlavy nebo závrať,
- zmatenost,
- silná bolest na hrudi.

Krvácení

Přípravek FRUZAQLA může způsobit závažné krvácení v trávicím traktu, jako například v žaludku, hrdle, konečniku nebo ve střevě. Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud budete mít následující příznaky:

- krev ve stolici nebo černá stolice,
- krev v moči,
- bolest břicha,
- kašláni/zvracení krve.

Závažné problémy se žaludkem a střevy způsobené proděravěním v zažívacím traktu

Léčba přípravkem FRUZAQLA může vést k proděravění (perforaci) v zažívacím traktu.

Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud budete mít následující příznaky:

- kašláni/zvracení krve,
- silná bolest břicha nebo bolest břicha, která nemizí,
- červená nebo černá stolice.

Vratný otok mozku (syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie)

Ihned vyhledejte lékařskou pomoc a zavolejte svému lékaři, pokud budete mít následující příznaky:

- bolest hlavy,
- zmatenost,
- epileptické záchvaty,
- změny vidění.

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- krevní testy mohou prokázat snížený počet krevních destiček v krvi (napomáhají srážení krve) (trombocytopenie), což může způsobit snadnou tvorbu modřin nebo krvácení,
- snížená funkce štítné žlázy (hypotyreóza), která může způsobovat únavu, zvýšení tělesné hmotnosti a změny kůže a vlasů,
- snížení tělesné hmotnosti a snížená chuť k jídlu (anorexie),
- vysoký krevní tlak (hypertenze),
- změny hlasu nebo chrapot (dysfonie),
- častá nebo řídká stolice (průjem),
- bolestivá nebo suchá ústa, boláky nebo vředy v ústech (stomatitida),
- krevní testy mohou prokázat zvýšené hladiny jaterních enzymů, včetně aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy,
- zvýšená hladina bilirubinu v krvi (abnormality v testu jaterních funkcí),
- zarudnutí, bolest, puchýře a otok dlaní a chodidel (syndrom palmoplantární erytrodysestezie),
- bolest kostí, svalů, hrudníku nebo bolest krku (nepříjemný pocit v oblasti svalů a kostí),
- bolest kloubů (artralgie),
- bílkovina v moči (proteinurie),
- slabost, nedostatek síly a energie, nadměrná únava (astenie/únava).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- plicní infekce (zápal plic),
- infekce nosu a hrdla (infekce horních cest dýchacích),
- bakteriální infekce,
- krevní testy mohou prokázat snížený počet bílých krvinek v krvi (leukopenie), což může zvyšovat riziko infekce,
- krevní testy mohou prokázat snížený počet neutrofilů v krvi (druh leukocytů) (neutropenie), což může zvyšovat riziko infekce,
- krevní testy mohou prokázat nízkou hladinu draslíku (hypokalemie),
- krvácení z nosu (epistaxe),
- bolest v krku,
- krvácení v trávicím traktu, jako například v žaludku, konečníku nebo střevě (gastrointestinální krvácení),
- proděravění v oblasti žaludku nebo střev (gastrointestinální perforace),
- krevní testy mohou prokázat zvýšení hladiny enzymů slinivky břišní (může být příznakem problémů se slinivkou),
- bolest zubu, dásně nebo rtu (bolest úst),
- vyrážka,
- boláky v ústech (zánět sliznice).

Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 osob):

- vratný otok mozku (syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie),
- bolest v oblasti žaludku, pocit na zvracení, zvracení a horečka, což mohou být příznaky zánětu slinivky břišní (pankreatitida),
- silná bolest v pravé horní nebo střední části břicha, pocit na zvracení a zvracení, což mohou být příznaky zánětu žlučníku (cholecystitida),
- opožděné hojení rány.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- náhlá, silná bolest břicha, hrudníku nebo zad, což může být příznakem trhliny ve stěně aorty (aortální disekce).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek FRUZAQLA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek FRUZAQLA obsahuje

FRUZAQLA 1 mg tvrdé tobolky

- Léčivou látkou je fruchintinib. Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg fruchintinibu.
- Dalšími složkami jsou:
 - Obsah tobolky: kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza (E 460), mastek (E 553b)
 - Tobolka: želatina, oxid titaničitý (E 171), tartrazin (E 102), oranžová žlut' SY (E 110)
 - Potiskový inkoust: šelak (E 904), propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný, černý oxid železitý (E 172).

FRUZAQLA 5 mg tvrdé tobolky

- Léčivou látkou je fruchintinib. Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg fruchintinibu.
- Dalšími složkami jsou:
 - Obsah tobolky: kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza (E 460), mastek (E 553b)
 - Tobolka: želatina, oxid titaničitý (E 171), červeň allura AC (E 129), brilantní modř FCF (E 133)
 - Potiskový inkoust: šelak (E 904), propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný, černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek FRUZAQLA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek FRUZAQLA 1 mg tvrdé tobolky (přibližná délka 16 mm) jsou bílé se žlutým víčkem, s vytištěným „HM013“ nad „1mg“.

Přípravek FRUZAQLA 5 mg tvrdé tobolky (přibližná délka 19 mm) jsou bílé s červeným víčkem, s vytištěným „HM013“ nad „5mg“.

Lahvička obsahuje 21 tvrdých tobolek a vysoušedlo. Vysoušedlo je materiál absorbující vlhkost, který se nachází v malé nádobce, a tobolky chrání před vlhkostí.

Vysoušedlo ponechejte uvnitř lahvičky. Vysoušedlo nepolykejte.

Držitel rozhodnutí o registraci

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irsko

Výrobce

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
A98 CD36
Irsko

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, K32 YD60
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel.: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija**Lietuva**

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.