

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FRUZAQLA 1 mg kovat kapselit
FRUZAQLA 5 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

FRUZAQLA 1 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 1 mg frukintinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 1 mg:n kova kapseli sisältää väriaineina 0,0247 mg tartratsiinia (E102) ja 0,0004 mg paraoranssia (E110).

FRUZAQLA 5 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg frukintinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 5 mg:n kova kapseli sisältää väriaineena 0,1829 mg alluranpunainen AC:tä (E129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

FRUZAQLA 1 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön kova liivatekapseli, koko 3 (likimääräinen pituus 16 mm), jossa on keltainen kansiosa ja valkoinen runko-osa, johon on mustalla musteella painettu allekkain merkinnät ”HM013” ja ”1mg”.

FRUZAQLA 5 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön kova liivatekapseli, koko 1 (likimääräinen pituus 19 mm), jossa on punainen kansiosa ja valkoinen runko-osa, johon on mustalla musteella painettu allekkain merkinnät ”HM013” ja ”5mg”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

FRUZAQLA on tarkoitettu monoterapiana aikuisten metastasoituneen kolorektaalisyövän (mCRC) hoitoon potilaille, joita on aiemmin hoidettu saatavilla olevilla vakiohoidoilla, mukaan lukien fluoropyrimidiini-, oksaliplatiini- ja irinotekaanipohjaisilla solunsalpaajahoidoilla, verisuonten endoteelikasvutekijän estäjillä (anti-VEGF) ja epidermaalisen kasvutekijän reseptorin estäjillä

(anti-EGFR), ja joiden tauti on edennyt trifluridiini-tipirasiili- tai regorafenibihoidon aikana tai jotka eivät siedä trifluridiini-tipirasiilia tai regorafenibia.

4.2 Annostus ja antotapa

FRUZAQLA-hoito aloitetaan sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta syöpähoitojen antamisesta.

Annostus

Frukintinibin suositeltu annos on 5 mg (yksi 5 mg:n kapseli) kerran vuorokaudessa otettuna suurin piirtein samaan kellonaikaan joka päivä 21 peräkkäisenä päivänä, minkä jälkeen pidetään 7 vuorokauden lepojakso, ja nämä yhdessä muodostavat 28 vuorokauden kokonaisuuden.

Hoidon kesto

Frukintinibia jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Väliin jääneet annokset tai oksentelu

Jos annos jää väliin ja aikataulun mukaisesta ottamisajankohdasta on alle 12 tuntia, se tulisi ottaa, ja seuraava annos on otettava aikataulun mukaisesti.

Jos aikataulun mukaisesta ottamisajankohdasta on yli 12 tuntia, annos on jätettävä ottamatta, ja seuraava annos on otettava aikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, hän ei saa ottaa toista annosta samana päivänä, vaan hänen on jatkettava aikataulun mukaista annostusta seuraavana päivänä.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten takia

Annosta on muutettava turvallisuuden ja siedettävyyden mukaan. Frukintinibi on lopetettava pysyvästi, jos potilas ei siedä 3 mg:n annosta kerran vuorokaudessa. Suositus annoksen pienentämiselle haittavaikutusten vuoksi on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Suositus FRUZAQLA-annoksen pienentämiseksi

Annoksen pienennys	Annos	Kapselien määrä ja vahvuus
Ensimmäinen annoksen pienennys	4 mg kerran vuorokaudessa	Neljä 1 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa
Toinen annoksen pienennys	3 mg kerran vuorokaudessa	Kolme 1 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa

Suosittelut haittavaikutusten takia tehtävät annosmuutokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Suositeltu FRUZAQLA-annoksen muutos haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutus	Vaikeusaste¹	Annoksen muutos
Hypertensio	Aste 3	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä hoito, jos asteen 3 hypertensio jatkuu verenpainelääkityksen aloittamisesta tai muuttamisesta huolimatta.• Jos hypertensio lievenee asteeseen 1 tai lähtötasolle, jatka pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. <p>Jos potilaalla on edelleen asteen 3 hypertensiota sen jälkeen, kun hän on ottanut 3 mg kerran vuorokaudessa, lopeta hoito pysyvästi.</p>
	Aste 4	Lopeta hoito pysyvästi.
Verenvuototapahtumat	Aste 2	<ul style="list-style-type: none">• Lopeta hoito, kunnes verenvuoto täysin tyrehtyy tai lievenee asteeseen 1.• Jatka pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. <p>Jos potilaalla on edelleen asteen 2 verenvuototapahtumia sen jälkeen, kun hän on ottanut 3 mg vuorokaudessa, lopeta hoito pysyvästi.</p>
	Aste \geq 3	Lopeta hoito pysyvästi.
Proteinuria	\geq 2 g / 24 tuntia	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä hoito, kunnes proteinuria häviää tai on $<$ 1 g / 24 tuntia (aste 1).• Jatka pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. <p>Jos potilaalla on edelleen proteinuriaa \geq 2 g / 24 tuntia sen jälkeen, kun hän on ottanut 3 mg vuorokaudessa, lopeta hoito pysyvästi.</p> <p>Lopeta hoito pysyvästi nefroottisen oireyhtymän ilmetessä.</p>

Haittavaikutus	Vaikeusaste ¹	Annoksen muutos
Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa	Asteen 2 tai 3 poikkeavuuksia maksan toimintakokeissa	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä hoito, kunnes maksan toimintakokeiden poikkeavuudet lievenevät asteeseen 1 tai lähtötasolle. Jatka pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. <p>Jos potilaalla on edelleen asteen 2 tai 3 poikkeavuuksia maksan toimintakokeissa sen jälkeen, kun hän on ottanut 3 mg vuorokaudessa, lopeta hoito pysyvästi.</p>
	Alaniiniaminotransferaasi (ALAT)-tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)-pitoisuuksien suureneminen asteeseen ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) ja samanaikaisesti suurentunut kokonaisbilirubiiniarvo $> 2 \times \text{ULN}$, kun potilaalla ei ole kolestaasia; asteen 4 poikkeavuuksia maksan toimintakokeissa	Lopeta hoito pysyvästi.
Käsi-jalkaoireyhtymä (palmoplantaarinen erytrodysestesia, PPE)	Aste 2	<ul style="list-style-type: none"> Anna tukihoidoa. Lopeta hoito, kunnes PPE lievenee asteeseen 1 tai lähtötasolle. Jatka samalla annostasolla.
	Aste 3	<ul style="list-style-type: none"> Anna tukihoidoa. Lopeta hoito, kunnes PPE lievenee asteeseen 1 tai lähtötasolle. Jatka pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. <p>Jos potilaalla on edelleen asteen 3 PPE-oireita sen jälkeen, kun hän on ottanut 3 mg vuorokaudessa, lopeta hoito pysyvästi.</p>
Muut haittavaikutukset	Aste 3	<ul style="list-style-type: none"> Lopeta hoito, kunnes reaktio lievenee asteeseen 1 tai lähtötasolle. Jatka pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. <p>Jos potilaalla on edelleen muita asteen 3 haittavaikutuksia sen jälkeen, kun hän on ottanut 3 mg vuorokaudessa, lopeta hoito pysyvästi.</p>
	Aste 4	Lopeta hoito. Harkitse hoidon jatkamista pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti, jos toksisuus lievenee asteeseen 1 tai lähtötasolle ja mahdollinen potilaalle koitua hyöty on suurempi kuin riskit.

¹NCI CTCAE -kriteerit (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 5.0 (.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

FRUZAQLA-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, koska valmistetta ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä.

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää FRUZAQLA-valmistetta pediatrisille potilaille metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon.

Antotapa

FRUZAQLA otetaan suun kautta.

Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa, ja ne on nieltävä kokonaisina.

Kapseleita ei saa pureskella, liuottaa tai avata, koska näiden muutosten aiheuttamia mahdollisia vaikutuksia ei tunneta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypertensio

Hypertensiota, mukaan lukien hypertensiivistä kriisiä, on ilmoitettu frukintinibia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Aiempi hypertensio on kontrolloitava riittävässä määrin vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti ennen frukintinibin aloittamista.

Hypertensiota on hoidettava lääketieteellisesti verenpainelääkkeillä ja tarvittaessa muuttamalla frukintinibiannosta (ks. kohta 4.2). Frukintinibi on lopetettava pysyvästi, jos hypertensiota ei saada hallintaan verenpainelääkityksellä tai jos potilaalla ilmenee hypertensiivinen kriisi.

Verenvuototapahtumat

Verenvuototapahtumia, mukaan lukien ruoansulatuskanavan tapahtumia, on ilmoitettu frukintinibihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilailla on ilmoitettu vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia frukintinibihoiton jälkeen.

Hematologista ja hyytymisprofiilia on seurattava vakiintuneiden hoitokäytäntöjen mukaisesti, jos potilaalla on verenvuodon riski, mukaan lukien potilaat, jotka saavat antikoagulaatiohoitoa tai samanaikaisesti muita verenvuotoriskiä suurentavia lääkevalmisteita Mikäli potilaalla ilmenee vaikeaa verenvuotoa, joka edellyttää välitöntä lääketieteellistä interventiota, frukintinibihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan perforaatio

Ruoansulatuskanavan perforaatioita, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia, on ilmoitettu frukintinibia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Ruoansulatuskanavan perforaation oireita on seurattava säännöllisesti frukintinibin aikana.

Frukintinibi on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan perforaatio.

Proteinuria

Proteinuriaa on esiintynyt potilailla, jotka ovat saaneet frukintinibia.

Proteinuriaa on seurattava ennen frukintinibin aloittamista ja sen aikana vakiintuneiden hoitokäytäntöjen mukaisesti. Jos virtsan liuskatestissä havaitaan proteinuriaa ≥ 2 g / 24 tuntia, hoidon keskeytys, muutos tai lopetus voi olla tarpeen. Frukintinibi on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy nefrootinen oireyhtymä (ks. kohta 4.2).

Käsi-jalkaoireyhtymä (PPE)

PPE on useimmin ilmoitettu dermatologinen haittavaikutus (ks. kohta 4.8).

Mikäli asteen ≥ 2 ihoreaktioita havaitaan, hoidon keskeytys, muutos tai lopetus voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

PRES-oireyhtymää on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu yhdellä potilaalla (0,1 %), joka sai frukintinibia (ks. myös kohta 4.8). PRES-oireyhtymä on harvinainen neurologinen oireyhtymä, johon voi liittyä päänsärkyä, kohtauksia, letargiaa, sekavuutta, psyykkisten toimintojen muutoksia, sokeutta ja muita visuaalisia tai neurologisia häiriöitä, joihin voi mahdollisesti liittyä hypertensiota. PRES-diagnoosi on vahvistettava aivojen kuvantamistutkimuksella, ensisijaisesti magneettikuvauksella (MRI). Jos potilaalle kehittyy PRES, frukintinibin lopettaminen sekä hypertension hoito ja muiden oireiden tukihoido on suositeltavaa.

Heikentynyt haavan paraneminen

Heikentynyttä haavan paranemista on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu yhdellä potilaalla (0,1 %), joka sai frukintinibia.

Frukintinibi suositellaan keskeytettäväksi vähintään 2 viikkoa ennen leikkausta. Frukintinibia ei saa jatkaa vähintään 2 viikkoon leikkauksen jälkeen, ennen kuin riittävästä haavan paranemisesta on kliinistä näyttöä.

Valtimon ja laskimon tromboemboliatapahtumat

On suositeltavaa välttää frukintinibin aloittamista potilaille, joilla on ollut tromboembolisia tapahtumia (mukaan lukien syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia) viimeisten 6 kuukauden aikana tai joilla on ollut aivoinfarkti ja/tai ohimenevä iskeeminen aivoverenkiertohäiriö (TIA) viimeisten 12 kuukauden aikana. Jos valtimotromboosia epäillään, frukintinibin käyttö on lopetettava välittömästi.

Apuaineet

Frukintinibin 1 mg:n kapselit sisältävät tartratsiinia (E102) ja paraoranssia (E110), jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Frukintinibin 5 mg:n kapselit sisältävät alluranpunainen AC:tä (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset frukintinibin farmakokinetiikkaan

CYP3A-indusorit

Frukintinibin samanaikainen anto rifampisiinin (voimakas CYP3A-indusori) 600 mg kerran vuorokaudessa annoksen kanssa pienensi frukintinibin AUC_{inf}-arvoa 65 % ja C_{max}-arvoa 12 %. Samanaikaista frukintinibin käyttöä voimakkaiden ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A-indusorien kanssa on vältettävä.

CYP3A-estäjät

Frukintinibin samanaikainen anto itrakonatsolin (voimakas CYP3A-estäjä) 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annoksen kanssa ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia AUC-arvoon (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala) eikä frukintinibin C_{max}-arvossa. Frukintinibin annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A-estäjien kanssa.

Mahahappojen erityistä vähentävät aineet

Frukintinibin samanaikainen käyttö rabepratsolin (protonipumpun estäjä) 40 mg kerran vuorokaudessa annoksen kanssa ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia frukintinibin AUC-arvoon. Frukintinibin annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti mahahappoja vähentävien aineiden kanssa.

Frukintinibin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

P-glykoproteiinin (P-gp) substraattit

Kun dabigatraanieteksilaaattia (P-gp-substraatti) annettiin yksi 150 mg:n annos samanaikaisesti yhden 5 mg:n frukintinibiannoksen kanssa, dabigatraanin AUC-arvo pieneni 9 %. P-gp-substraattien annoksia ei suositella muutettavan, kun niitä käytetään samanaikaisesti frukintinibin kanssa.

Rintasyövän resistanssiproteiinin (BCRP) substraattit

Kun rosuvastatiinia (BCRP-substraatti) annettiin yksi 10 mg:n annos samanaikaisesti yhden 5 mg:n frukintinibiannoksen kanssa, rosuvastatiinin AUC-arvo pieneni 19 %. BCRP-substraattien annoksia ei suositella muutettavan, kun niitä käytetään samanaikaisesti frukintinibin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / naisten ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä hyvin tehokasta ehkäisyä frukintinibihoidon aikana ja vähintään 2 viikkoa viimeisen frukintinibiannoksen jälkeen.

Raskaus

Frukintinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Vaikutusmekanisminsa perusteella frukintinibi voi mahdollisesti aiheuttaa haitallisia vaikutuksia sikiölle. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kuten sikiöiden epämuodostumia (ks. kohta 5.3). FRUZAQLA-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa frukintinibilla.

Jos frukintinibia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi kesken hoidon, potilaalle on kerrottava sikiölle aiheutuvasta mahdollisesta vaarasta.

Imetys

Frukintinibin turvallista käyttöä imetyksen aikana ei ole varmistettu. Ei tiedetä, erittyvätkö frukintinibi tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Eläintutkimuksista ei ole saatavilla tietoja frukintinibin erittymisestä maitoon koe-eläimillä. Imetettävään vastasyntyneeseen/vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Imetys on lopetettava hoidon ajaksi ja 2 viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tietoja frukintinibin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole. Eläimillä tehtyjen tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että frukintinibi voi heikentää miesten tai naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Frukintinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Frukintinibin annon jälkeen voi esiintyä väsymystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat hypertensio (49,3 %), ruokahaluttomuus (35,6 %), proteinuria (35,5 %), PPE (34,6 %), hypotyreoosi (32,4 %), dysfonia (28,6 %), ripuli (26,3 %) ja astenia (24,5 %).

Yleisimmät asteen ≥ 3 haittavaikutukset ovat hypertensio (19,1 %) ja PPE (8,3 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset ovat ruoansulatuskanavan verenvuoto (1,5 %), pneumonia (1,5 %), hypertensio (1,5 %) ja ruoansulatuskanavan perforaatio (1,3 %).

Haittavaikutukset johtivat hoidon lopettamiseen 7,6%:lla potilaista. Yleisin hoidon lopetukseen johtava haittavaikutus on proteinuria (1,6 %).

Annosta on pienennettävä haittavaikutusten takia 20,5 %:lla potilaista. Yleisimmät annoksen pienentämiseen johtavat haittavaikutukset ovat PPE (6,4 %), hypertensio (3,7 %) ja proteinuria (3,4 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat yhdistettyihin tietoihin kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui 911 potilasta, joiden metastasoitunutta kolorektaalisyöpää oli hoidettu aiemmin. Potilaat saivat vähintään 1 annoksen (5 mg) frukintinibimonoterapiaa (5 mg kerran vuorokaudessa 3 viikon ajan / 1 viikon tauko) 3,68 kuukauden ajan (mediaani).

Kliinisissä tutkimuksissa tai frukintinibin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 3 MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden

mukaan. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on järjestetty esiintymistiheyden mukaan niin, että yleisimmät haittavaikutukset ovat ensimmäisenä. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa olevat markkinoille tulon jälkeiset tiedot eivät riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla, frukintinibilla hoidetuilla potilailla raportoidut haittavaikutukset (N = 911)

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheysluokka	Haittavaikutukset Kaikki asteet
Infektiot	Yleinen	Pneumonia Ylähengitystieinfektio ¹ Bakteeri-infektiot ²
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia ³
	Yleinen	Leukopenia ⁴ Neutropenia ⁵
Umpieritys	Hyvin yleinen	Hypotyreoosi ⁶
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus ⁷
	Yleinen	Hypokalemia
Hermosto	Melko harvinainen	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä*
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio ⁸
	Tuntematon	Aortan dissekatio [†]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Dysfonia ⁹
	Yleinen	Nenäverenvuoto Kurkkukipu ¹⁰
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli Stomatiitti ¹¹
	Yleinen	Ruoansulatuskanavan verenvuoto ¹² Ruoansulatuskanavan perforaatio ¹³ Haimaentsyymien pitoisuuden suureneminen ¹⁴ Suukipu ¹⁵
	Melko harvinainen	Haimatulehdus ¹⁶
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo Suurentunut kokonaisbilirubiiniarvo ¹⁷ Suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo
	Melko harvinainen	Sappirakkotulehdus ¹⁸
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Käsi-jalkaoireyhtymä
	Yleinen	Ihottuma ¹⁹
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Luuston ja lihaksiston epämukavat tuntemukset ²⁰ Artralgia
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Proteinuria ²¹

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheysluokka	Haittavaikutukset Kaikki asteet
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Astenia Väsymys
	Yleinen	Limakalvotulehdus
	Melko harvinainen	Heikentynyt haavan paraneminen ^{*, 22}

Turvallisuustiedot perustuvat kaikkiin metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaviin potilaisiin, jotka saivat vähintään 1 annoksen (5 mg) frukintinibia monoterapiana (5 mg kerran vuorokaudessa 3 viikon ajan / 1 viikko taukoa) seuraavissa yhdistetyissä tutkimuksissa: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 mukaan lukien avoimen japanilaisen turvallisuustutkimuksen lead-in -kohortti; 2009-013-00CH1; 2012-013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

[†]Raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Seuraavat termit edustavat samankaltaisten tapahtumien ryhmää ja kuvaavat ennemmin sairautta kuin yksittäistä tapahtumaa:

¹Ylähengitysteiden infektio sisältää nasofaryngiitin, faryngiitin ja ylähengitystieinfektion

²Bakteeri-infektio sisältää oireettoman bakteriurian, bakteeri-infektion, bakteriurian, selluliitin, clostridium difficile -koliitin, clostridium difficile -infektion, enterobakteerisepsiksen, escherichia-virtsatieinfektion, follikuliitin, furunkkelin, paronykian, streptokokkinietulehduksen, streptokokin aiheuttaman bakteremian, virtsateiden bakteeri-infektion, virtsateiden stafylokokki-infektion

³Trombosytopenia sisältää verihiiutalemäärän pienenemisen, trombosytopenian

⁴Leukopenia sisältää leukopenian, valkosolumäärän pienenemisen

⁵Neutropenia sisältää neutropenian, neutrofiilimäärän pienenemisen

⁶Hypotyreoosi sisältää veren tyreotropiinihormonipitoisuuden suurenemisen, hypotyreoosin

⁷Ruokahaluttomuus sisältää heikentyneen ruokahalun, painon laskun

⁸Hypertensio sisältää diastolisen verenpaineen nousun, kohonneen verenpaineen, diastolisen hypertension, hypertension ja hypertensiivisen kriisin

⁹Dysfonia sisältää afonian, dysfonian

¹⁰Kurkkukipu sisältää epämukavan tunteen nielussa, nielukivun, epämukavan tunteen suunielussa ja suunielun kivun

¹¹Stomatiitti sisältää aftahaavaumat, ikenien haavaumat, suun haavaumat, stomatiitin ja kielen haavaumat

¹²Ruoansulatuskanavan verenvuoto sisältää verenvuodon peräaukosta, anastomoosiin liittyvän verenvuodon, mahaverenvuodon, ruoansulatuskanavan verenvuoron, veriulosteen, peräpukamien verenvuodon, suolistoverenvuodon, ruoansulatuskanavan alaosan verenvuodon, peräsuolen verenvuodon ja ruoansulatuskanavan yläosan verenvuodon

¹³Ruoansulatuskanavan perforaatio sisältää mahalaukun perforaation, mahahaavan perforaation, ruoansulatuskanavan perforaation, suoliston perforaation, paksusuolen perforaation, peräsuolen perforaation ja ohutsuolen perforaation

¹⁴Haimaentsyymipitoisuuden suureneminen sisältää amylaasipitoisuuden suurenemisen, hyperamylasemian, hyperlipasemian ja lipaasipitoisuuden suurenemisen

¹⁵Suukipu sisältää ien kivun, suukivun ja hammassäryn

¹⁶Haimatulehdus sisältää haimatulehduksen ja akuutin haimatulehduksen

¹⁷Suurentunut kokonaisbilirubiiniarvo sisältää suurentuneen konjugoidun bilirubiinin pitoisuuden, suurentuneen veren bilirubiinipitoisuuden, suurentuneen veren konjugoimattoman bilirubiinin pitoisuuden, hyperbilirubinemiaa, ikteruksen, kolestaattisen ikteruksen

¹⁸Sappirakkotulehdus sisältää sappirakkotulehduksen, akuutin sappirakkotulehduksen, sappirakkoinfektion

¹⁹Ihottuma sisältää ihottuman, punoittavan ihottuman, täplämäisen ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, papulaarisen ihottuman ja kutiavan ihottuman

²⁰Luuston ja lihaksiston epämukavat tuntemukset sisältää luukivun, lihasspasmit, muskuloskeletaalisia rintakivun, muskuloskeletaalisia kivun, niskakivun ja raajakivun

²¹Proteinuria sisältää albuminurian, proteiinin virtsassa ja proteinurian

²²Heikentynyt haavan paraneminen sisältää heikentyneen paranemisen, haavan avautumisen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavien valikoitujen haittavaikutusten tiedot perustuvat potilaisiin, jotka saivat vähintään 1 annoksen (5 mg) frukintinibia (5 mg kerran vuorokaudessa 3 viikon ajan / 1 viikko taukoa) kolmessa satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Näiden haittavaikutusten hoito-ohjeet, ks. kohta 4.4.

Hypertensio

Hypertensiota raportoitiin 47,4 %:lla frukintinibiryhmän potilaista. Noin puolet näistä tapauksista ilmeni ensimmäisten 2 viikon aikana frukintinibihoidon aloittamisen jälkeen. Asteen ≥ 3 hypertensiota raportoitiin 18,4 %:lla frukintinibiryhmän potilaista. Aika (mediaani) oireiden alkamiseen frukintinibilla hoidetuilla potilailla oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 1 päivä – 7,6 kuukautta). Kolmelle frukintinibilla hoidetulle potilaalle (0,4 %) kehittyi hypertensiivinen kriisi. Suurin osa tapauksista

lievittyi tai korjaantui hoidon keskeytyksen (3,1 % potilaista) tai annoksen pienennyksen (3,7 % potilaista) jälkeen. 0,5 %:lla potilaista hypertensio johti pysyvään hoidon lopetukseen.

Verenvuototapahtumat

Verenvuototapahtumia raportoitiin 26,5 %:lla potilaista frukintinibiryhmässä ja 14,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä. Useimmat verenvuototapahtumat frukintinibihoitoa saaneilla potilailla olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita (asteen ≥ 3 verenvuototapahtumien ilmaantuvuus oli frukintinibiryhmässä 2,0 %). Aika (mediaani) verenvuototapahtuman alkamiseen oli frukintinibia saaneilla potilailla 23 päivää (vaihteluväli: 1 päivä – 9,8 kuukautta). Kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia raportoitiin 0,5 %:lla frukintinibiryhmän potilaista. Hoidon keskeytykseen johtaneiden verenvuototapahtumien ilmaantuvuus oli 1,2 %. Yleisimmät verenvuototapahtumat olivat ruoansulatuskanavan verenvuoto (7 %) ja nenäverenvuoto (5,6 %). Useimmin raportoitu vakava verenvuototapahtuma oli ruoansulatuskanavan verenvuoto, jota raportoitiin 1,5 %:lla frukintinibiryhmän potilaista verrattuna lumelääkeryhmän 0,5 %:iin.

Ruoansulatuskanavan perforaatio

Ruoansulatuskanavan perforaatioita raportoitiin 1,5 %:lla frukintinibiryhmän potilaista. Kuolemaan johtaneita ruoansulatuskanavan perforaatioita raportoitiin 0,1 %:lla frukintinibiryhmän potilaista. Yleisin ruoansulatuskanavan perforaatio oli suolistoperforaatio (0,8 %). Hoidon keskeytykseen johtaneiden ruoansulatuskanavan perforaatioiden ilmaantuvuus oli 1,0 %.

Proteinuria

Proteinuriaa raportoitiin 32,9 %:lla frukintinibiryhmän potilaista. Frukintinibihoitoa saaneilla potilailla proteinuria oli vaikeusasteeltaan useimmiten lievää tai keskivaikeaa (asteen ≥ 3 proteinurian ilmaantuvuus oli frukintinibiryhmässä 2,8 %). Aika (mediaani) oireiden alkamiseen frukintinibilla hoidetuilla potilailla oli 28 vuorokautta (vaihteluväli: 6 päivää – 1,3 vuotta). Useimmat tapahtumat lievittyivät tai korjaantuivat hoidon keskeytyksen tai annoksen pienennyksen jälkeen. 1,8 %:lla frukintinibilla hoidetuista potilaista proteinuria johti pysyvään hoidon lopetukseen.

Käsi-jalkaoireyhtymä (PPE)

Käsi-jalkaoireyhtymää raportoitiin 32,7 %:lla frukintinibiryhmän potilaista. Asteen ≥ 3 PPE:n ilmaantuvuus frukintinibiryhmässä oli 8,5 %. Aika (mediaani) oireiden alkamiseen frukintinibilla hoidetuilla potilailla oli 20 vuorokautta (vaihteluväli: 1 päivä – 7,4 kuukautta). Suurin osa tapauksista lievenyi tai korjaantui hoidon keskeytyksen (6,4 % potilaista) tai annoksen pienennyksen (6,3 % potilaista) jälkeen. 0,5 %:lla PPE:hen hoitoa saaneista potilaista hoito lopetettiin pysyvästi.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Yksi (0,1 %) PRES-tapaus (aste 4) raportoitiin potilailla, jotka saivat frukintinibimonoterapiaa kliinisisä tutkimuksissa. PRES-tapauksia on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Kaikki tapaukset korjautuivat PRES:in hoidon ja frukintinibin lopettamisen jälkeen.

Hypotyreoosi

Hypotyreoosia raportoitiin 31,5 %:lla frukintinibiryhmän potilaista. Asteen ≥ 3 kilpirauhasen toimintahäiriön ilmaantuvuus frukintinibiryhmässä oli pieni (0,3 %). Aika (mediaani) oireiden alkamiseen frukintinibilla hoidetuilla potilailla oli 56 vuorokautta (vaihteluväli: 18 päivää – 1,4 vuotta). Mikään tapahtuma ei aiheuttanut annoksen pienennystä tai hoidon keskeytystä.

Infektiot

Infektioita raportoitiin 23,4 %:lla potilaista frukintinibiryhmässä ja 13,3 %:lla lumelääkeryhmässä. Frukintinibihoitoa saaneilla potilailla infektiotapahtumat olivat vaikeusasteeltaan useimmiten lieviä tai

keskivaikeita (asteen ≥ 3 infektioiden ilmaantuvuus oli 6 % frukintinibiryhmässä). Vakavia infektioita raportoitiin 4,1 %:lla ja kuolemaan johtaneita infektiotapahtumia 1,0 %:lla potilaista frukintinibiryhmässä. Annoksen keskeyttämiseen johtaneiden infektioiden ilmaantuvuus oli 0,9 %. Yleisin infektioreaktio oli ylähengitystieinfektio (5,0 %). Yleisin raportoitu vakava infektio oli keuhkokuume (1,4 %).

Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa

Maksan toimintakokeiden poikkeavuuksia raportoitiin 36,4 %:lla frukintinibiryhmän potilaista ja 23,5 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. Frukintinibihoitoa saaneilla potilailla maksan ja sapen toimintahäiriöt olivat vaikeusasteeltaan useimmiten lieviä tai keskivaikeita (asteen ≥ 3 poikkeavuuksien ilmaantuvuus maksan toimintakokeissa oli 8,8 % frukintinibiryhmässä). Yleisimmät maksan toimintakokeiden poikkeavuudet olivat suurentunut ASAT-arvo (18,1 %), suurentunut kokonaisbilirubiiniarvo (18,3 %) ja suurentunut ALAT-arvo (15,5 %). Frukintinibihoitoa saaneilla potilailla aika (mediaani) poikkeavuuden ilmenemiseen oli 28 vuorokautta (vaihteluväli: 4 vuorokautta – 12 kuukautta). Vakavia maksan toimintakokeiden poikkeavuuksia raportoitiin 2,3 %:lla ja kuolemaan johtaneita maksan toimintahäiriöitä 0,3 %:lla frukintinibihoitoa saaneista potilaista. Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet johtivat annoksen keskeyttämiseen 4,6 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 2,0 %:lla potilaista ja pysyvään lopettamiseen 1,5 %:lla potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa tutkittu suurin frukintinibiannos oli 6 mg vuorokaudessa. Frukintinibin yliannostuksen vaikutuksia ei tunneta, eikä frukintinibin yliannostukseen ole mitään tunnettua vasta-ainetta. Yliannostustapauksissa frukintinibin anto on keskeytettävä, yleisiin tukihoidotoimiin ryhdyttävä ja potilasta seurattava kliiniseen stabiloitumiseen asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, verisuonten endoteelikasvutekijän reseptorin (VEGFR) tyrosiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EK04

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Frukintinibi on selektiivinen VEGFR-1, -2 ja -3 tyrosiinikinaasin estäjä, jonka antituumorivaikutus perustuu kasvaimen angiogeneesin suppressioon.

Sydämen elektrofysiologia

Sykekorjatun QT-ajan (QTc) (> 10 millisekuntia) pitenemistä ei havaittu suositellulla frukintinibiannoksella. Pitoisuus-QT-analyyseissä (N = 205) ei todettu merkkejä plasman frukintinibi-pitoisuuksien ja QTc-välin lähtötilanteesta muuttumisen välisestä yhteydestä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Frukintinibin ja parhaan tukihoidon yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen III tutkimuksessa (FRESCO-2) potilailla,

joiden metastasoitunutta kolorektaalisyöpää oli aiemmin hoidettu mm. oksaliplatiini- tai irinotekaanipohjaisilla solunsalpaajahoidoilla. Frukintinibin kliininen teho FRESCO-2-tutkimuksessa on kuvattu alla.

FRESCO-2-tutkimus

Frukintinibin kliinistä tehoa ja turvallisuutta arvioitiin maailmanlaajuisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (FRESCO-2) 691 potilaalla, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja joita oli aiemmin hoidettu hyväksytyillä vakiohoidoilla, kuten fluoropyrimidiini-, oksaliplatiini- ja irinotekaanipohjaisella solunsalpaajahoidolla; biologisella anti-VEGF-hoidolla; anti-EGFR-hoidolla, jos syöpä oli RAS-villityyppiä, ja joiden tauti oli edennyt trifluridiini-tipirasiili- tai regorafenibihoidon aikana tai joille oli kehittynyt intoleranssi trifluridiinille/tipirasiilille ja/tai regorafenibille. Potilaat katsottiin intoleranteiksi trifluridiinille/tipirasiilille tai regorafenibille, jos he saivat ainakin yhden annoksen jompaakumpaa ainetta ja hoito keskeytettiin muusta syystä kuin taudin etenemisen vuoksi. Potilaita, joilla oli MSI-H- tai dMMR-kasvaimia, oli aiemmin hoidettu immuuniaktivaation vapauttajilla, ja potilaita, joilla oli BRAF V600E -mutatoituneita kasvaimia, oli aiemmin hoidettu BRAF-estäjällä, jos sellainen oli hyväksytty ja käytettävissä potilaiden asuinmaassa tai -alueella. Satunnaistus ositettiin aiemman hoidon (trifluridiini/tipirasiili vs. regorafenibi vs. sekä trifluridiini/tipirasiili että regorafenibi), RAS-statuksen (villityyppi vs. mutantti) ja metastasoituneen taudin keston (≤ 18 kuukautta vs. > 18 kuukautta) mukaan.

Potilaat, joilla oli Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka ≥ 2 , vasemman kammion fraktio ≤ 50 %, systolinen verenpaine > 140 mmHg tai diastolinen verenpaine > 90 mmHg, virtsan proteiini ≥ 1 g / 24 h tai paino < 40 kg, suljettiin pois tutkimuksesta. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaolo (overall survival, OS). Tärkein toissijainen tehon päätetapahtuma oli etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS; tutkijan arvioimana RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) -version 1.1 mukaan) ja muihin toissijaisiin päätetapahtumiin kuului taudin hallinta (disease control rate).

Yhteensä 691 potilasta satunnaistettiin (2:1) saamaan frukintinibia 5 mg suun kautta kerran vuorokaudessa (N = 461) ja parasta tukihoidoa tai lumelääkettä suun kautta kerran vuorokaudessa (N = 230) ja parasta tukihoidoa (tästä eteenpäin frukintinibi ja lumelääke). 21 vuorokauden hoitajaksoa seurasi 7 vuorokauden tauko, ja yhdessä nämä muodostivat 28 vuorokauden hoitajakson.

691 satunnaistetun potilaan iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli: 25–86), ja 47 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita. 55,7 % potilaista oli miehiä, 80,9 % oli valkoihoisia, ja potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (43,1 %) tai 1 (56,9 %). Kasvaimen RAS-villityyppiä raportoitiin 36,9 %:lla potilaista tutkimuksen alkamishetkellä. Metastasoituneen taudin keston mediaani oli 39 kuukautta (vaihteluväli: 6 kuukautta – 16,1 vuotta). Metastasoituneeseen tautiin saatujen aiempien hoitolinjojen lukumäärä (mediaani) oli 4 (vaihteluväli: 2–16).

Fluoropyrimidiini-, oksaliplatiini- ja irinotekaanipohjaisen solunsalpaajahoidon lisäksi 96,4 % potilaista sai aiemmin anti-VEGF-hoitoa, 38,8 % sai aiemmin anti-EGFR-hoitoa, 52,2 % sai trifluridiinia/tipirasiilia, 8,4 % sai regorafenibia, 39,4 % sai sekä trifluridiinia/tipirasiilia että regorafenibia, 4,6 % sai immunoterapiaa ja 2,3 % sai BRAF-estäjää.

FRESCO-2-tutkimuksessa frukintinibin lisäys parhaaseen tukihoidoon paransi tilastollisesti merkittävästi kokonaiselossaoloa ja etenemättömyysaika verrattuna lumelääkkeen ja parhaan tukihoidon yhdistelmään (ks. taulukko 4 ja kuva 1).

Taulukko 4: Tehotulokset FRESCO-2 -tutkimuksesta

Päätetapahtuma	Frukintinibi (N = 461)	Lumelääke (N = 230)
Kokonaiselossaolo		
Mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Hasardisuhde ¹ (95 %:n luottamusväli)	0,66 (0,55; 0,80)	
p-arvo ²	< 0,001	
Etenemättömyysaika³		
Mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Hasardisuhde ¹ (95 %:n luottamusväli)	0,32 (0,27–0,39)	
p-arvo ²	< 0,001	

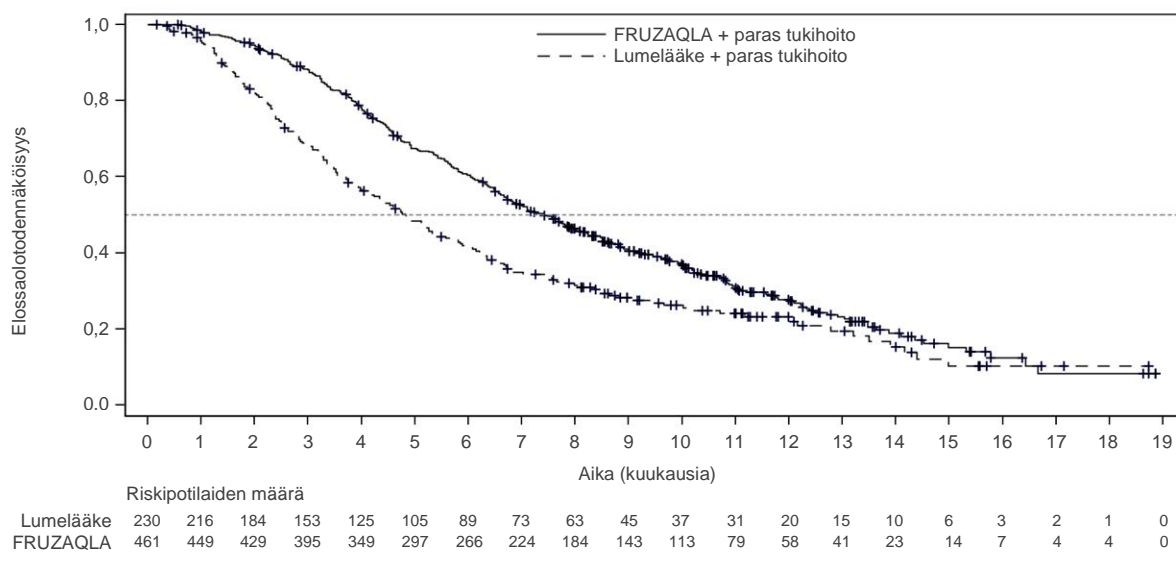
Lyhenteet: N = potilasmäärä

Kokonaiselossaolon ja etenemättömyysajan mediaanit laskettiin Kaplan-Meierin menetelmällä.

¹Hasardisuhde ja sen 95 %:n luottamusväli arvioitiin käyttämällä ositettua Coxin suhteellisten hasardien mallia (joka ottaa huomioon osituskertoimet), jossa hoitoryhmä on mallin ainoa kovariaatti.

²p-arvo (kaksisuuntainen) laskettiin käyttämällä ositettua log-rank-testiä, jotta se huomioi ositustekijät.

³Tutkijan arvioima, RECIST-version 1.1 mukainen

Kuva 1: Kokonaiselossaoloa koskeva Kaplan-Meierin käyrä FRESCO-2-tutkimuksessa

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset FRUZAQLA-valmisteen käytöstä metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Frukintinibin suun kautta ottamisen jälkeen aika (mediaani) plasman frukintinibin huippupitoisuuden saavuttamiseen (T_{max}) oli noin 2 tuntia. Frukintinibilla oli toinen imeytymishuippu noin 24 tuntia lääkkeen antamisen jälkeen. Toistuvan, kerran vuorokaudessa annetun annoksen jälkeen frukintinibialtistus (C_{max} ja $AUC_{0-24 h}$) suureni annokseen suhteutettuna annosalueella 1–6 mg (0,2–1,2 kertaa suositeltu annos). Kun frukintinibia annettiin potilaille, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, 28 vuorokauden hoitjaksoissa niin, että 21 vuorokauden ajan annettiin 5 mg kerran vuorokaudessa ja sitten pidettiin 7 vuorokauden tauko, frukintinibin vakaa tila saavutettiin 14 vuorokauden jälkeen, ja keskimääräinen kertymä $AUC_{0-24 h}$ -arvon perusteella oli nelinkertainen

suhteessa yksittäiseen annokseen. Suositellulla 5 mg:n frukintinibiannoksella vakaassa tilassa frukintinibin C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo (%CV) oli 300 ng/ml (28 %) ja $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvon geometrinen keskiarvo (%CV) oli 5 880 ng*h/ml (29 %).

Ruoan vaikutus

Paastotilaan verrattuna runsasrasvaisella aterialla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta frukintinibin farmakokinetiikkaan terveillä tutkittavilla. Frukintinibi voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Frukintinibin näennäinen jakautumistilavuus on noin 48,5 l. Frukintinibi sitoutuu plasman proteiineihin noin 95-prosenttisesti *in vitro*, ja se sitoutuu pääasiassa ihmisen seerumin albumiiniin.

Biotransformaatio

Frukintinibia metaboloivat useat entsyymit, kuten CYP450 (CYP3A- ja CYP2C-alaperheet) sekä ei-CYP450-entsyymijärjestelmät. [^{14}C]-leimatun frukintinibin *in vivo* -metabolia- ja massatasapainotutkimus osoitti, että frukintinibi on ihmisen plasmassa pääasiassa muuttumattomassa muodossa, jonka osuus vastaa noin 72 %:a kokonaisaltistuksesta plasmassa, ja frukintinibin CYP3A4-välitteisen N-demetyylimetaboliitin osuus vastaa noin 17 %:a kokonaisaltistuksesta plasmassa. Muita metabolisia reittejä ovat monipaikkainen mono-oksidaatio, O-demetylaatio, N-demetylaatio, O-dekinatsoliinirengas ja amidihydrolyysi. Vaiheen II metaboliitteja ovat pääasiassa glukuronihappo ja vaiheen I rikkihappokonjugaatit.

In vitro -tutkimukset

Sytokromi P450 -entsyymit

CYP3A4 oli pääasiallinen frukintinibin metaboliaan liittyvä CYP-isoformeihin kuuluva entsyymi. CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymeillä oli vähäisempi merkitys. Frukintinibi ei ole CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n tai CYP3A:n estäjä eikä CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A:n induosori terapeuttisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla.

Transportterijärjestelmät

Frukintinibi ei ole P-glykoproteiinin (P-gp), orgaanisen anionitransportteriproteiinin (OATP)1B1:n tai OATP1B3:n substraatti. Frukintinibi estä P-glykoproteiinia (P gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinia (BCRP) annosriippuvaisella tavalla *in vitro* ja osoitti pH-riippuvaista vesiliukoisuutta. Frukintinibi ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n, orgaanisen anionitransportterin (OAT)1, OAT3:n, orgaanisen kationitransportterin (OCT)2, monilääke- ja toksiiniekstruusioproteiinin (MATE)1 tai MATE2-K:n estäjä terapeuttisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Frukintinibin näennäinen poistuma (CL/F) on 14,8 ml/min vakaassa tilassa, kun valmistetta annetaan kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on edenneitä kiinteitä kasvaimia. Frukintinibin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 42 tuntia.

Kun radioleimattua frukintinibia annettiin 5 mg:n kerta-annos terveille tutkittaville, 60 % annoksesta erittyi virtsaan (0,5 % annoksesta muuttumattomana frukintinibina) ja 30 % annoksesta ulosteeseen (5 % annoksesta muuttumattomana frukintinibina).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikka-analyysien perusteella lievällä tai keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] 30–89 ml/min) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta frukintinibin farmakokinetiikkaan. Farmakokineettisessä tutkimuksessa sitoutumattoman frukintinibin AUC_{0-inf}- ja C_{max}-arvot olivat samankaltaiset tutkittavilla, joilla oli keskivaikea (CrCL 30–59 ml/min, N = 8) tai vaikea (CrCL 15–29 ml/min, N = 8) munuaisten vajaatoiminta verrattuna tutkittaviin, joilla oli normaali munuaisten toiminta (CrCL ≥ 90 ml/min, N = 8).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikka-analyysien perusteella frukintinibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden välillä, joiden maksa toimi normaalisti tai joilla oli lievä (kokonaisbilirubiini ≤ ULN ja ASAT suurempi kuin ULN tai kokonaisbilirubiini > 1–1,5 kertaa ULN ja ASAT mikä tahansa) maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoimintaa koskevassa farmakokinetiikkatutkimuksessa, jossa frukintinibia annettiin suun kautta 2 mg:n kerta-annos, ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja frukintinibin annosnormalisoidussa AUC-arvossa tutkittavilla, joilla oli keskivaikea (Child–Pugh B) maksan vajaatoiminta, verrattuna tutkittaviin, joiden maksa toimi normaalisti.

Ikä, paino, sukupuoli tai rotu

Populaatiofarmakokinetiikka-analyysit osoittivat, että iällä (18–82 vuotta), painolla (48–108 kg), sukupuolella tai rodulla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta frukintinibin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Frukintinibilla ei tehty farmakokinetiikkatutkimuksia potilailla, jotka olivat alle 18-vuotiaita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaa altistusta ja lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa toksisuutta havaittiin plasman keskimääräisillä frukintinibipitoisuuksilla, jotka ovat pienempiä kuin ihmisellä oletettavat terapeuttiset pitoisuudet.

Toistuvan altistuksen toksisuus

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa eläinkokeissa pääasialliset kohde-elinvaikutukset havaittiin ruoansulatuskanavassa, maksassa ja sapessa, immuunijärjestelmässä, luustossa (reisiluu ja hampaat), munuaisissa, hematopoieettisessa järjestelmässä ja lisämunuaisessa, ja näyttävät liittyvän VEGFR:n eston farmakologiaan ja/tai VEGF-signalointireitin häirintään. Kaikki löydökset korjaantuivat 4 viikon hoidottoman jakson jälkeen, lukuun ottamatta luustoa (rikkinäiset/irronneet hampaat).

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ja varhaisen alkionkehityksen tutkimuksessa urosten ja naaraiden lisääntymiskykyindeksit pienenevät altistuksilla, jotka olivat noin 3,2 ja 0,8 kertaiset ihmisen AUC-arvoon verrattuna. Samassa tutkimuksessa havaittiin annoksesta riippuvaista implantaatiota edeltävien alkiokuolemien lisääntymistä.

Lisääntymistoksisuus

Rottien alkio-sikiökehitystutkimuksessa havaittiin alkiotoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia subkliinisillä altistustasoilla, vaikka liiallinen toksisuus emolle puuttui. Näitä vaikutuksia olivat sikiön

ulkoiset, viskeraaliset ja luuston epämuodostumat. Epämuodostumat koskivat ensisijaisesti päätä, häntää, kieltä, verisuonia, sydäntä, kateenkorvaa ja kehittyvää luustoa (erityisesti nikamia).

Genotoksisuus

In vitro- ja *in vivo* -tutkimuksissa ei havaittu merkkejä genotoksisuudesta.

Karsinogeneesi

Frukintinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Maissitärkkelys
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Talkki (E553b)

Kapselin kuori (vain 1 mg:n kovat kapselit)

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Tartratsiini (E102)
Paraoranssi (E110)

Kapselin kuori (vain 5 mg:n kovat kapselit)

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Alluranpunainen AC (E129)
Briljanttisininen FCF (E133)

Painomuste

Sellakka (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suurtiheyspolyetyleenistä (HDPE) valmistettu purkki (45 ml), jossa polypropeenista (PP) valmistettu turvasuljin ja silikageeliä sisältävä HDPE-kuivausainepatruuna. Kuivausaine on pidettävä purkissa.

Yksi purkki sisältää 21 kovaa kapselia. Jokainen purkki on pakattu pahvikoteloon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 kesäkuu 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1 MG:N KOVIEN KAPSELIEN PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FRUZAQLA 1 mg kovat kapselit
frukintinibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 1 mg frukintinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä valmiste sisältää tartratsiinia (E102) ja paraoranssia (E110).
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Älä poista kuivausainetta purkista.
Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1827/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

FRUZAQLA 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1 MG:N KOVIEN KAPSELIEN PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FRUZAQLA 1 mg kovat kapselit
frukintinibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 1 mg frukintinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä valmiste sisältää tartratsiinia (E102) ja paraoranssia (E110).
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Älä poista kuivausainetta purkista.
Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1827/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

5 MG:N KOVIEN KAPSELIEN PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FRUZAQLA 5 mg kovat kapselit
frukintinibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg frukintinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä valmiste sisältää alluranpunainen AC:tä (E129).
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Älä poista kuivausainetta purkista.
Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1827/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

FRUZAQLA 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

5 MG:N KOVIEN KAPSELIEN PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FRUZAQLA 5 mg kovat kapselit
frukintinibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg frukintinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä valmiste sisältää alluranpunainen AC:tä (E129).
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä poista kuivausainetta purkista.
Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1827/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

FRUZAQLA 1 mg kovat kapselit

FRUZAQLA 5 mg kovat kapselit

frukintinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä FRUZAQLA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat FRUZAQLA-valmistetta
3. Miten FRUZAQLA-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. FRUZAQLA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä FRUZAQLA on ja mihin sitä käytetään

FRUZAQLA sisältää vaikuttavana aineena frukintinibia, joka kuuluu kinaasin estäjiksi kutsuttuihin syöpälääkkeisiin.

FRUZAQLA-valmisteella hoidetaan aikuispotilaiden paksusuolen tai peräsuolen syöpää (kolorektaalisyöpää), joka on levinnyt muualle elimistöön (metastasoitunut). Sitä käytetään, kun muut hoitomuodot eivät ole toimineet tai kun muut hoitomuodot eivät sovi sinulle.

Miten FRUZAQLA toimii

Syöpäsolut tarvitsevat uusia verisuonia kasvaakseen. FRUZAQLA estää kasvaimia muodostamasta uusia verisuonia, mikä hidastaa syövän kasvua ja leviämistä.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten tämä lääkevalmiste toimii tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat FRUZAQLA-valmistetta

Älä ota FRUZAQLA-valmistetta

- jos olet allerginen frukintinibile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat FRUZAQLA-valmistetta tai koska tahansa hoidon aikana, jos sinulla on jokin seuraavista tiloista:

- **Korkea verenpaine.** Lääkärin on varmistettava, että verenpaineesi on hallinnassa ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen sekä lääkkeen ottamisen aikana.
- **Verenvuoto-ongelmat.** Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut verenvuoto-ongelmia tai jos otat varfariinia, asenokumarolia tai muita lääkkeitä veren ohentamiseen ja verihyytymien estämiseen.
- **Vaikeat vatsa- ja suolisto-ongelmat,** jotka johtuvat reiästä suolen seinämässä (ruoansulatuskanavan puhkeama). Jos sinulla ilmenee vaikeita vatsa- ja suolisto-ongelmia, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- **Munuaisongelmat** (jotka näkyvät proteiinina virtsassa).
- **Iho-ongelmat,** joita voivat olla punoitus, kipu, turvotus tai rakkulat kämmenissä tai jalkapohjissa.
- Äskettäinen **kova ja jatkuva päänsärky, näköhäiriöt, kouristuskohtaukset tai psyykkisen tilan muutokset** (kuten sekavuus, muistinmenetys tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen). Jos havaitset tai läheisesi havaitsevat mitä tahansa näistä muutoksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- Sinulla on haava, joka ei ole parantunut, tai sinulle on äskettäin tehty leikkaus tai olet menossa leikkaukseen. FRUZAQLA voi vaikuttaa **haavojen paranemiseen.**
- **Äskettäin verihyytymiä** laskimoissa ja valtimoissa (verisuonityyppinä), kuten aivohalvaus, sydänkohtaus, tukos tai verihyytymä.

Lääkäri voi antaa sinulle muita lääkkeitä vaikeampien komplikaatioiden ehkäisemiseksi ja oireiden lievittämiseksi. Lääkäri voi siirtää seuraavaa FRUZAQLA-annosta myöhemmäksi tai lopettaa FRUZAQLA-hoitosi.

Lapset ja nuoret

FRUZAQLA-valmistetta ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille muualle elimistöön levinneen paksusuolen tai peräsuolen syövän hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja FRUZAQLA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos otat tuberkuloosin tai tiettyjen muiden infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten rifampisiinia.

Raskaus

FRUZAQLA-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. FRUZAQLA-valmistetta ei sen vaikutusmekanismien vuoksi pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista, koska se voisi vahingoittaa sikiötä. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri keskustelee kanssasi riskeistä, joita tämän lääkkeen ottaminen raskauden aikana saattaa aiheuttaa.

Ehkäisy naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä hyvin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 viikkoa viimeisen FRUZAQLA-annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sinulle sopivimmasta ehkäisystä.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettäväsi. Ei tiedetä, erittyykö FRUZAQLA äidinmaitoon, joten vastasyntyneeseen / imettävään vauvaan kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Et saa imettää FRUZAQLA-hoidon aikana etkä vähintään 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa parhaasta tavasta syöttää lastasi hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

FRUZAQLA-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Saatat tuntea olosi väsyneeksi FRUZAQLA-valmisteen ottamisen jälkeen. Älä aja tai käytä työkaluja tai koneita, jos sinulla esiintyy keskittymiskykyyn ja reaktiokykyyn vaikuttavia oireita.

FRUZAQLA sisältää

Tartratsiinia (E102) ja paraoranssia (E110) vain 1 mg:n kapseleissa. Nämä ovat väriaineita, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Alluranpunainen AC:tä (E129) vain 5 mg:n kapseleissa. Tämä on väriaine, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten FRUZAQLA-valmistettä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos

Suositteluannos on 5 milligrammaa (mg) otettuna kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan kellonaikaan joka päivä 21 vuorokauden ajan, mitä seuraa 7 vuorokauden tauko (ei lääkettä). Tämä muodostaa yhden hoitajakson.

Lääkäri voi pienentää annosta tai keskeyttää hoidon väliaikaisesti tai lopettaa sen pysyvästi sen mukaan, millaisen vasteen saat lääkkeelle ja ilmaantuuko haittavaikutuksia.

Miten FRUZAQLA-valmistettä otetaan

- Voit ottaa FRUZAQLA-valmisteen ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Niele kapseli kokonaisuutena veden tai muun juoman kanssa.
- Älä pureskele, liuota tai avaa kapseleita, sillä ei tiedetä, mitä vaikutuksia sillä on, jos kapselia ei oteta kokonaisuutena.
- Jos sinulla on tai epäilet, että sinulla saattaa olla vaikeuksia niellä kapselit kokonaisuutena, kerro tästä lääkärille ennen hoidon aloittamista.

Miten pitkään FRUZAQLA-valmistettä otetaan

Lääkäri tarkistaa tilasi säännöllisesti. Normaalisti FRUZAQLA-valmisteen ottamista jatketaan niin kauan kuin lääke tehoaa ja haittavaikutukset ovat siedettäviä.

Jos otat enemmän FRUZAQLA-valmistettä kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille välittömästi, jos olet ottanut enemmän kuin sinulle määrätyn annoksen. Saatat tarvita lääketieteellistä hoitoa, ja lääkäri voi käskä sinua lopettamaan FRUZAQLA-hoidon.

Jos unohtat ottaa FRUZAQLA-valmistettä

Jos seuraavaan annokseen on alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos seuraavaan annokseen on yli 12 tuntia, ota unohtunut annos ja ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos oksennat FRUZAQLA-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota korvaavaa kapselia. Jatka hoitoa ottamalla seuraava annos tavalliseen aikaan.

Ennen FRUZAQLA-hoidon lopettamista

Älä lopeta lääkkeen ottamista, ellei lääkäri käske niin tekemään. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista.

Korkea verenpaine

Kerro lääkärille, jos sinulla on seuraavia oireita:

- kova päänsärky
- pyörrytyksen tunne tai heitehuimaus
- sekavuus
- kova rintakipu.

Verenvuoto

FRUZAQLA voi aiheuttaa vaikeaa verenvuotoa ruoansulatusjärjestelmässä, kuten mahalaukussa, nielussa, peräsuoleissa tai suolistossa. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla on seuraavia oireita:

- verta ulosteessa tai mustat ulosteet
- verta virtsassa
- vatsakipu
- veren yskiminen/oksentaminen.

Vaikeat vatsa- ja suolisto-ongelmat, jotka johtuvat ruoansulatuskanavan puhkeamasta

FRUZAQLA-hoito voi aiheuttaa ruoansulatuskanavan puhkeaman.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla on seuraavia oireita:

- veren yskiminen/oksentaminen
- kova tai jatkuva vatsakipu
- punaiset tai mustat ulosteet.

Korjaantuva aivoturvotus (posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä)

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon ja soita lääkärille, jos sinulla on seuraavia oireita:

- päänsärky
- sekavuus
- kouristuskohtaukset
- näkömuutokset.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):

- verikokeissa näkyvä verihiutaleniukkuus (trombosytopenia) (verihiutaleet auttavat verta hyytymään), joka voi aiheuttaa mustelmien muodostumista tai verenvuotoa
- kilpirauhasen heikentynyt toiminta (kilpirauhasen vajaatoiminta), joka voi aiheuttaa väsymystä, painonnousua sekä ihon ja hiusten muutoksia
- painon lasku ja ruokahaluttomuus
- korkea verenpaine (hypertensio)
- äänen muutokset tai äänen käheys
- löysät ulosteet tai tiheä ulostamistarve (ripuli)
- suukipu tai suun kuivuminen, suun haavaumat (suutulehdus)
- suurentuneet maksaentsyymien arvot verikokeissa, mukaan lukien aspartaattiaminotransferaasi ja alaniiniaminotransferaasi
- suurentunut veren bilirubiinipitoisuus (poikkeava maksan toimintakoe)
- kämmenten tai jalkapohjien punoitus, kipu, rakkulat ja turvotus (käsi-jalkaoireyhtymä)

- luu-, lihas-, rinta- tai niskakipu (epämukavat tuntemukset luustossa ja lihaksistossa)
- nivelkipu
- proteiini virtsassa
- heikotus, voiman ja energian puute, liiallinen väsymys.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- nenän ja kurkun infektio (ylähengitystieinfektio)
- bakteeri-infektio
- vähentynyt valkosolumäärä verikokeissa (leukopenia), mikä voi suurentaa infektiovaaraa
- vähentynyt neutrofiilimäärä (valkosolutyyppi) verikokeissa (neutropenia), mikä voi suurentaa infektiovaaraa
- verikokeissa näkyvä veren pieni kaliumpitoisuus (hypokalemia)
- nenäverenvuoto
- kurkkukipu
- ruoansulatuselimistön, kuten vatsan, peräsuolen tai suoliston, verenvuoto (ruoansulatuskanavan verenvuoto)
- reikä mahalaukussa (ruoansulatuskanavan puhkeama)
- verikokeissa näkyvä haimaentsyymipitoisuuksien suureneminen (mikä voi olla merkki haiman sairauksista)
- hammassärky, ien- tai huulikipu (suukipu)
- ihottuma
- suuhaavaumat (limakalvotulehdus).

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- korjaantuva aivoturvotus (posteriorinen reversiibeli enkefalopatiooireyhtymä)
- kipu mahan alueella, pahoinvointi, oksentelu ja kuume, jotka voivat olla haimatulehduksen oireita
- voimakas kipu oikealla ylävatsalla tai keskivatsalla, pahoinvointi ja oksentelu, jotka voivat olla sappirakon tulehduksen oireita
- haavan paranemisen hidastuminen.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- äkillinen, voimakas kipu vatsassa, rinnassa tai selässä, mikä voi olla oire aortan seinämän repeämisestä (aortan dissekaatio).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. FRUZAQLA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelon ja purkin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä FRUZAQLA sisältää

FRUZAQLA 1 mg kovat kapselit

- Vaikuttava aine on frukintinibi. Yksi kova kapseli sisältää 1 mg frukintinibia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin täyte: maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa (E460), talkki (E553b)
 - kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E171), tartratsiini (E102), paraoranssi (E110)
 - painomuste: sellakka (E904), propyleeniglykoli (E1520), kaliumhydroksidi, musta rautaoksidi (E172).

FRUZAQLA 5 mg kovat kapselit

- Vaikuttava aine on frukintinibi. Yksi kova kapseli sisältää 5 mg frukintinibia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin täyte: maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa (E460), talkki (E553b)
 - kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E171), alluranpunainen AC (E129), briljanttisininen FCF (E133)
 - painomuste: sellakka (E904), propyleeniglykoli (E1520), kaliumhydroksidi, musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

FRUZAQLA 1 mg:n kovat kapselit (likimääräinen pituus 16 mm) ovat valkoisia, niissä on keltainen kansiosa ja niihin on painettu ”HM013” ja ”1mg” allekkain.

FRUZAQLA 5 mg:n kovat kapselit (likimääräinen pituus 19 mm) ovat valkoisia, niissä on punainen kansiosa ja niihin on painettu ”HM013” ja ”5mg” allekkain.

Yksi purkki sisältää 21 kovaa kapselia ja kuivausainetta. Kuivausaine on kosteutta imevä materiaali pienessä säiliössä. Se suojaa kapseleita kosteudelta.

Pidä kuivausaine purkissa. Älä niele kuivausainetta.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 Ελλάς 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

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.