

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

FRUZAQLA 1 mg tvrde kapsule

FRUZAQLA 5 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

FRUZAQLA 1 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 1 mg frukvintiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula od 1 mg sadrži 0,0247 mg bojila Tartrazine (E102) i 0,0004 mg bojila Sunset Yellow FCF (E110).

FRUZAQLA 5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg frukvintiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula od 5 mg sadrži 0,1829 mg bojila Allura Red AC (E129).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

FRUZAQLA 1 mg tvrde kapsule

Neprozirna tvrda želatinska kapsula veličine 3 (približne duljine 16 mm) sa žutom kapičicom i bijelim tijelom na kojemu je crnom tintom otisnuto „HM013” iznad „1mg”.

FRUZAQLA 5 mg tvrde kapsule

Neprozirna tvrda želatinska kapsula veličine 1 (približne duljine 19 mm) s crvenom kapičicom i bijelim tijelom na kojemu je crnom tintom otisnuto „HM013” iznad „5mg”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek FRUZAQLA indiciran je kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (engl. *metastatic colorectal cancer*, mCRC) koji su prethodno liječeni dostupnim standardnim terapijama, uključujući kemoterapiju temeljenu na fluoropirimidinu, oksaliplatinu i irinotekanu, anti-VEGF lijekove te anti-EGFR lijekove, i u kojih je došlo do progresije

bolesti tijekom liječenja s trifluridinom/tipiracilom ili regorafenibom odnosno koji ne podnose liječenje tim lijekovima.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom FRUZAQLA treba započeti liječnik s iskustvom u primjeni antitumorskih terapija.

Doziranje

Preporučena doza frukvintiniba je 5 mg (jedna kapsula od 5 mg) jedanput na dan, u približno isto vrijeme svakog dana, tijekom 21 dana uzastopno, nakon čega slijedi 7 dana pauze (bez uzimanja lijeka) kako bi se dovršio potpuni ciklus od 28 dana.

Trajanje liječenja

Liječenje frukvintinibom treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza ili povraćanje

Ako je od propuštene doze prošlo manje od 12 sati, treba je uzeti, a sljedeću dozu uzeti prema rasporedu.

Ako je od propuštene doze prošlo više od 12 sati, treba je preskočiti, a sljedeću dozu uzeti prema rasporedu.

Ako bolesnik povraća nakon uzimanja doze, ne treba ponovno uzeti dozu isti dan, nego treba nastaviti s propisanim doziranjem sljedeći dan.

Prilagodba doze u slučaju pojave nuspojava

Dozu treba prilagoditi na temelju sigurnosti i podnošljivosti. Primjenu frukvintiniba treba trajno prekinuti u bolesnika koji ne mogu podnijeti dozu od 3 mg jedanput na dan. Preporučeni raspored smanjenja doze u slučaju pojave nuspojava prikazan je u tablici 1.

Tablica 1: Preporučeni raspored smanjenja doze lijeka FRUZAQLA

Raspored smanjenja doze	Doza i raspored	Broj i jačina kapsula
Prvo smanjenje doze	4 mg jedanput na dan	Četiri kapsule od 1 mg jedanput na dan
Drugo smanjenje doze	3 mg jedanput na dan	Tri kapsule od 1 mg jedanput na dan

Preporučene prilagodbe doze u slučaju pojave nuspojava prikazane su u tablici 2.

Tablica 2: Preporuke za prilagodbu doze lijeka FRUZAQLA u slučaju pojave nuspojava

Nuspojava	Težina ¹	Prilagodba doze
Hipertenzija	3. stupanj	<ul style="list-style-type: none">Privremeno prekinuti primjenu lijeka ako hipertenzija 3. stupnja ne prolazi usprkos započinjanju ili prilagodbi liječenja antihipertenzivnim lijekovima.Ako se hipertenzija oporavi do 1. stupnja ili početnog stanja, nastaviti liječenje smanjenom dozom u skladu s tablicom 1. <p>Ako nakon uzimanja 3 mg dnevno bolesnik i dalje ima hipertenziju 3. stupnja, trajno obustaviti liječenje.</p>
	4. stupanj	Trajno obustaviti liječenje.

Nuspojava	Težina ¹	Prilagodba doze
Događaji krvarenja	2. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> Privremeno prekinuti primjenu lijeka dok krvarenje u potpunosti ne prestane ili dok se ne oporavi do 1. stupnja. Nastaviti liječenje smanjenom dozom u skladu s tablicom 1. <p>Ako nakon uzimanja 3 mg dnevno bolesnik i dalje ima događaje krvarenja, trajno obustaviti liječenje.</p>
	≥ 3. stupanj	Trajno obustaviti liječenje.
Proteinurija	≥ 2 g / 24 sata	<ul style="list-style-type: none"> Privremeno prekinuti primjenu lijeka dok se proteinurija u potpunosti ne povuče ili padne na < 1 g / 24 sata (1. stupanj). Nastaviti liječenje smanjenom dozom u skladu s tablicom 1. <p>Ako nakon uzimanja 3 mg dnevno bolesnik i dalje ima proteinuriju ≥ 2 g / 24 sata, trajno obustaviti liječenje.</p> <p>Trajno obustaviti liječenje u slučaju razvoja nefrotskog sindroma.</p>
Odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije	Odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije 2. ili 3. stupnja.	<ul style="list-style-type: none"> Privremeno prekinuti primjenu lijeka do oporavka odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije na 1. stupanj ili početnu vrijednost. Nastaviti liječenje smanjenom dozom u skladu s tablicom 1. <p>Ako nakon uzimanja 3 mg dnevno bolesnik i dalje ima odstupanja 1. ili 2. stupnja u rezultatima testova jetrene funkcije, trajno obustaviti liječenje.</p>
	Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) ≥ 2. stupnja (> 3 x gornja granica normale [GGN]) uz istodobno povišenje vrijednosti ukupnog bilirubina > 2 x GGN u odsutnosti kolestaze; odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije 4. stupnja.	Trajno obustaviti liječenje.

Nuspojava	Težina ¹	Prilagodba doze
Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (PPES)	2. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • Primijeniti potporno liječenje. • Privremeno prekinuti primjenu lijeka do poboljšanja PPES-a na 1. stupanj ili na početnu vrijednost. • Nastaviti liječenje primjenom iste doze.
	3. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • Primijeniti potporno liječenje. • Privremeno prekinuti primjenu lijeka do oporavka PPES-a na 1. stupanj ili na početnu vrijednost. • Nastaviti liječenje smanjenom dozom u skladu s tablicom 1. <p>Ako nakon uzimanja 3 mg dnevno bolesnik i dalje ima PPES 3. stupnja, trajno obustaviti liječenje.</p>
Druge nuspojave	3. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • Privremeno prekinuti primjenu lijeka dok se nuspojava ne povuče do 1. stupnja ili na početnu vrijednost. • Nastaviti liječenje smanjenom dozom u skladu s tablicom 1. <p>Ako nakon uzimanja 3 mg dnevno bolesnik i dalje ima druge nuspojave 3. stupnja, trajno obustaviti liječenje.</p>
	4. stupanj	<p>Obustaviti liječenje.</p> <p>Razmotriti nastavak liječenja uz primjenu smanjene doze u skladu s tablicom 1 ako se toksičnost vrati na 1. stupanj ili početnu vrijednost, a potencijalna korist nadilazi rizike.</p>

¹Stupnjevi prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak, verzija 5.0 (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0*, NCI CTCAE v5).

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Primjena lijeka FRUZAQLA ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije jer FRUZAQLA nije ispitivana u toj populaciji.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka FRUZAQLA u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju metastatskog kolorektalnog karcinoma.

Način primjene

FRUZAQLA je namijenjena za peroralnu primjenu.

Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje te ih treba progutati cijele.

Kapsule se ne smiju žvakati, otapati ni otvarati jer mogući učinci takvih izmjena u načinu primjene nisu poznati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipertenzija

Hipertenzija, uključujući hipertenzivnu krizu, prijavljena je u bolesnika liječenih frukvintinibom (vidjeti dio 4.8). Otprije postojeću hipertenziju treba pratiti i odgovarajuće kontrolirati u skladu sa standardnom medicinskom praksom prije početka liječenja frukvintinibom.

Hipertenziju treba farmakološki zbrinuti antihipertenzivnim lijekovima i prilagodbom doze frukvintiniba, ako je potrebno (vidjeti dio 4.2). Primjenu frukvintiniba treba trajno obustaviti u slučaju hipertenzije koja se ne može kontrolirati antihipertenzivnom terapijom i u bolesnika s hipertenzivnom krizom.

Događaji krvarenja

U bolesnika liječenih frukvintinibom prijavljeni su događaji krvarenja, uključujući događaje u gastrointestinalnom (GI) sustavu (vidjeti dio 4.8). U bolesnika su nakon liječenja frukvintinibom prijavljeni ozbiljni događaji krvarenja, ponekad sa smrtnim ishodom.

U bolesnika u kojih postoji rizik od krvarenja, uključujući one istodobno liječene antikoagulansima ili drugim lijekovima koji povećavaju rizik od krvarenja, potrebno je pratiti hematološki i koagulacijski profil u skladu sa standardnom medicinskom praksom. U slučaju teškog krvarenja koje zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju, primjenu frukvintiniba treba trajno obustaviti (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalna perforacija

U bolesnika liječenih frukvintinibom prijavljeni su događaji gastrointestinalne (GI) perforacije, uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

Simptome GI perforacije treba periodično pratiti tijekom liječenja frukvintinibom.

Primjenu frukvintiniba treba trajno obustaviti u bolesnika u kojih se razvije GI perforacija.

Proteinurija

U bolesnika liječenih frukvintinibom zabilježena je proteinurija.

Proteinuriju treba pratiti prije početka i tijekom liječenja frukvintinibom u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Ako se testiranjem urina s pomoću test trake otkrije proteinurija, odnosno ako

je razina proteina u urinu ≥ 2 g / 24 sata, možda će trebati privremeno prekinuti primjenu lijeka, prilagoditi dozu ili trajno obustaviti primjenu lijeka. Primjenu frukvintiniba treba trajno obustaviti u bolesnika u kojih se razvije nefrotski sindrom (vidjeti dio 4.2).

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES)

Sindrom palmarno plantarne eritrodizestezije (engl. *palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*, PPES) je najčešće prijavljivana kožna nuspojava (vidjeti dio 4.8).

Ako se otkriju kožne reakcije ≥ 2 . stupnja, možda će trebati privremeno prekinuti primjenu doza, prilagoditi dozu ili trajno obustaviti primjenu lijeka (vidjeti dio 4.2).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

U jednog bolesnika (0,1 %) liječenog frukvintinibom u kliničkim ispitivanjima prijavljen je sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (vidjeti i dio 4.8). PRES je rijedak neurološki poremećaj koji se može manifestirati glavoboljom, napadajima, letargijom, konfuzijom, promijenjenom mentalnom funkcijom, sljepoćom i drugim poremećajima vida ili neurološkim poremećajima, uz povezanu hipertenziju ili bez nje. Dijagnoza PRES-a mora se potvrditi oslikavanjem mozga, po mogućnosti oslikavanjem magnetskom rezonancijom (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI). U bolesnika u kojih se razvije PRES, preporučuje se obustava primjene frukvintiniba, uz kontrolu hipertenzije te potporno medicinsko liječenje ostalih simptoma.

Poremećaj cijeljenja rana

Poremećaj cijeljenja rana prijavljen je u jednog bolesnika (0,1 %) liječenog frukvintinibom u kliničkim ispitivanjima.

U takvih bolesnika preporučuje se privremeni prekid primjene frukvintiniba najmanje 2 tjedna prije kirurškog zahvata. Primjenu frukvintiniba ne bi trebalo nastaviti još najmanje 2 tjedna nakon kirurškog zahvata, kako je klinički indicirano, odnosno dok se ne uoče znakovi zadovoljavajućeg cijeljenja rana.

Arterijski i venski tromboembolijski događaji

Preporučuje se izbjegavanje započinjanja liječenja frukvintinibom u bolesnika s anamnezom tromboembolijskih događaja (uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju) unutar posljednjih 6 mjeseci ili s anamnezom moždanog udara i/ili tranzitorne ishemijske atake u posljednjih 12 mjeseci. Ako se sumnja na arterijsku trombozu, primjenu frukvintiniba treba odmah prekinuti.

Pomoćne tvari

Frukvintinib 1 mg kapsule sadrže bojila Tartrazine (E102) i Sunset Yellow FCF (E110), koja mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Frukvintinib 5 mg kapsule sadrže bojilo Allura Red AC (E129), koje može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku frukvintiniba

Induktori CYP3A

Istodobna primjena frukvintiniba s rifampicinom (snažan induktor CYP3A) u dozi od 600 mg jedanput na dan smanjila je AUC_{inf} frukvintiniba za 65 %, a C_{max} za 12 %. Istodobnu primjenu frukvintiniba i snažnih ili umjerenih induktora CYP3A treba izbjegavati.

Inhibitori CYP3A

Istodobna primjena frukvintiniba s itrakonazolom (snažan inhibitor CYP3A) u dozi od 200 mg dvaput na dan nije rezultirala klinički značajnim promjenama površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) ni vrijednosti C_{max} za frukvintinib. Tijekom istodobne primjene s inhibitorima CYP3A prilagodba doze frukvintiniba nije potrebna.

Lijekovi koji smanjuju količinu želučane kiseline

Istodobna primjena frukvintiniba s rabeprazolom (inhibitor protonske pumpe) u dozi od 40 mg jedanput na dan nije rezultirala klinički značajnim promjenama AUC-a za frukvintinib. Tijekom istodobne primjene s lijekovima za smanjenje količine želučane kiseline prilagodba doze frukvintiniba nije potrebna.

Utjecaj frukvintiniba na farmakokinetiku drugih lijekova

Lijekovi koji su supstrati P-glikoproteina (P-gp)

Istodobna primjena pojedinačne doze dabigatraneteksilata (supstrat P-gp-a) od 150 mg s pojedinačnom dozom frukvintiniba od 5 mg smanjila je AUC dabigatrana za 9 %. Ne preporučuje se prilagodba doze supstrata P-gp-a tijekom istodobne primjene s frukvintinibom.

Lijekovi koji su supstrati proteina rezistencije raka dojke (BCRP)

Istodobna primjena pojedinačne doze rosuvastatina (supstrat BCRP-a) od 10 mg s pojedinačnom dozom frukvintiniba od 5 mg smanjila je AUC rosuvastatina za 19 %. Ne preporučuje se prilagodba doze supstrata BCRP-a tijekom istodobne primjene s frukvintinibom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da je potrebno koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja frukvintinibom i najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze frukvintiniba.

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni frukvintiniba u trudnica.

S obzirom na mehanizam djelovanja, frukvintinib može potencijalno uzrokovati oštećenje fetusa. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući malformacije fetusa (vidjeti dio 5.3). FRUZAQLA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje frukvintinibom.

Ako se frukvintinib koristi tijekom trudnoće ili bolesnica zatrudni tijekom liječenja, bolesnicu se mora obavijestiti o mogućoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Sigurna primjena frukvintiniba tijekom dojenja nije ustanovljena. Nije poznato izlučuju li se frukvintinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Nema podataka za životinje o izlučivanju frukvintiniba u mlijeko životinja. Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja i do 2 tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju frukvintiniba na plodnost u ljudi. Rezultati ispitivanja na životinjama ukazuju na to da frukvintinib može negativno utjecati na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Frukvintinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene frukvintiniba može se javiti umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su hipertenzija (49,3 %), anoreksija (35,6 %), proteinurija (35,5 %), PPES (34,6 %), hipotiroidizam (32,4 %), disfonija (28,6 %), proljev (26,3 %) i astenija (24,5 %).

Najčešće nuspojave ≥ 3 . stupnja su hipertenzija (19,1 %) i PPES (8,3 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave su gastrointestinalno krvarenje (1,5 %), upala pluća (1,5 %), hipertenzija (1,5 %) i gastrointestinalna perforacija (1,3 %).

Učestalost prestanka liječenja zbog nuspojava iznosi 7,6 %. Najčešća nuspojava koja je dovela do prestanka liječenja je proteinurija (1,6 %).

Učestalost smanjenja doze lijeka zbog nuspojava iznosi 20,5 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze lijeka su PPES (6,4 %), hipertenzija (3,7 %) i proteinurija (3,4 %).

Tablični popis nuspojava

Učestalosti nuspojava temelje se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja provedenih na 911 bolesnika u kojih je prethodno liječen mCRC. Bolesnici su bili izloženi najmanje 1 dozi (5 mg) frukvintiniba u monoterapiji (5 mg jedanput na dan tijekom 3 tjedna/1 tjedan pauze) tijekom medijana od 3,68 mjeseci.

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom primjene frukvintiniba nakon stavljanja u promet navedene su u tablici 3, prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake klasifikacije organskog sustava, nuspojave su navedene prema učestalosti, tako da su najučestalije nuspojave navedene prve. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka nakon stavljanja lijeka u promet). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave prijavljene u bolesnika s mCRC-om liječenih frukvintinibom (N = 911)

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave Svi stupnjevi
Infekcije i infestacije	često	upala pluća infekcija gornjeg dišnog sustava ¹ bakterijske infekcije ²
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	trombocitopenija ³
	često	leukopenija ⁴ neutropenija ⁵
Endokrini poremećaji	vrlo često	hipotiroidizam ⁶
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	anoreksija ⁷
	često	hipokalijemija

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave Svi stupnjevi
Poremećaji živčanog sustava	manje često	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije*
Krvožilni poremećaji	vrlo često	hipertenzija ⁸
	nepoznato	disekcija aorte [†]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	vrlo često	disfonija ⁹
	često	epistaksa bol u grlu ¹⁰
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev stomatitis ¹¹
	često	gastrointestinalno krvarenje ¹² gastrointestinalna perforacija ¹³ povišene razine enzima gušterače ¹⁴ bol u ustima ¹⁵
	manje često	pankreatitis ¹⁶
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	povišena vrijednost aspartat aminotransferaze povišena razina ukupnog bilirubina ¹⁷ povišena vrijednost alanin aminotransferaze
	manje često	kolecistitis ¹⁸
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije
	često	osip ¹⁹
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana nelagoda ²⁰ artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često	proteinurija ²¹
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	astenija umor
	često	upala sluznice
	manje često	poremećaj cijeljenja rana*, ²²

Podaci o sigurnosti primjene temelje se na svim bolesnicima s mCRC-om koji su primili najmanje 1 dozu (5 mg) frukvintiniba u monoterapiji (5 mg jedanput na dan tijekom 3 tjedna/1 tjedan pauze) u sljedećim objedinjenim ispitivanjima: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 uključujući otvorenu japansku uvodnu kohortu za ispitivanje sigurnosti (engl. *safety lead-in cohort*); 2009-013-00CH1; 2012-013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Prijavljeno u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet.

[†]Prijavljeno nakon stavljanja lijeka u promet.

Sljedeći pojmovi predstavljaju skupinu srodnih događaja koji opisuju zdravstveno stanje, a ne pojedinačni događaj:

¹infekcije gornjeg dišnog sustava uključuju nazofaringitis, faringitis, infekciju gornjeg dišnog sustava

²bakterijske infekcije uključuju asimptomatsku bakteriuriju, bakterijsku infekciju, bakteriuriju, celulitis, kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridioides difficile*, infekciju uzrokovanu bakterijom *Clostridioides difficile*, enterobakterijsku sepsu, infekciju mokraćnog sustava bakterijom roda *Escherichia*, folikulitis, furunkul, paronihiju, streptokokni faringitis, streptokoknu bakterijemiju, bakterijsku infekciju mokraćnog sustava, stafilokoknu infekciju mokraćnog sustava

³trombocitopenija uključuje smanjen broj trombocita, trombocitopeniju

⁴leukopenija uključuje leukopeniju, smanjen broj bijelih krvnih stanica

⁵neutropenija uključuje neutropeniju, smanjen broj neutrofila

⁶hipotiroidizam uključuje povišene razine tireostimulirajućeg hormona u krvi, hipotiroidizam

⁷anoreksija uključuje smanjen apetit, gubitak tjelesne težine

⁸hipertenzija uključuje povišen dijastolički krvni tlak, povišen krvni tlak, dijastoličku hipertenziju, hipertenziju, hipertenzivnu krizu

⁹disfonija uključuje afoniju, disfoniju

¹⁰bol u grlu uključuje laringealnu nelagodu, laringealnu bol, orofaringealnu nelagodu i orofaringealnu bol

¹¹stomatitis uključuje aftozni ulkus, ulceraciju gingive, ulceraciju usta, stomatitis, ulceraciju jezika

¹²gastrointestinalno krvarenje uključuje analno krvarenje, anastomotsko krvarenje, želučano krvarenje, gastrointestinalno krvarenje, hematoheziiju, krvarenje hemoroida, intestinalno krvarenje, krvarenje u donjem dijelu probavnog sustava, rektalno krvarenje, krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava

¹³gastrointestinalna perforacija uključuje perforaciju želuca, perforaciju ulkusa želuca, gastrointestinalnu perforaciju, intestinalnu perforaciju, perforaciju debelog crijeva, rektalnu perforaciju, perforaciju tankog crijeva

¹⁴povišene razine enzima gušterače uključuju povišene razine amilaze, hiperamilazemiju, hiperlipazemiju, povišene razine lipaze

¹⁵bol u ustima uključuje bol u desnim, bol u ustima, zubobolju

¹⁶pankreatitis uključuje pankreatitis, akutni pankreatitis

¹⁷povišena razina ukupnog bilirubina uključuje povišenu razinu konjugiranog bilirubina, povišenu razinu bilirubina u krvi, povišenu razinu nekonjugiranog bilirubina u krvi, hiperbilirubinemiju, žuticu, kolestatsku žuticu

¹⁸kolecistitis uključuje kolecistitis, akutni kolecistitis, infektivni kolecistitis

¹⁹osip uključuje osip, eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritični osip

²⁰mišićno-koštana nelagoda uključuje bol u kostima, grčeve mišića, mišićno-koštanu bol u grudima, mišićno-koštanu bol, bol u vratu, bol u udovima

²¹proteinurija uključuje albuminuriju, prisutnost proteina u mokraći, proteinuriju

²²poremećaj cijeljenja rana uključuje poremećaj cijeljenja, dehiscenciju rane

Opis odabranih nuspojava

Podaci o odabranim nuspojavama navedeni u nastavku temelje se na bolesnicima koji su primili najmanje 1 dozu (5 mg) frukvintiniba (5 mg jedanput na dan tijekom 3 tjedna/1 tjedan pauze) u sklopu triju randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Smjernice za zbrinjavanje tih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

Hipertenzija

Hipertenzija je prijavljena u 47,4 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib. Približno pola tih događaja dogodila se u prva 2 tjedna nakon početka liječenja frukvintinibom. Događaji hipertenzije ≥ 3 . stupnja prijavljeni su u 18,4% bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib. Medijan vremena do nastupa događaja u skupini bolesnika koji su liječeni frukvintinibom bio je 15 dana (raspon: od 1 dan do 7,6 mjeseci). U troje bolesnika (0,4 %) liječenih frukvintinibom javila se hipertenzivna kriza. Većina događaja se oporavila ili povukla privremenim prekidom liječenja (u 3,1 % bolesnika) ili smanjenjem doze (u 3,7 % bolesnika). U 0,5 % bolesnika hipertenzija je dovela do trajnog prekida liječenja.

Događaji krvarenja

Događaji krvarenja prijavljeni su u 26,5 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib i 14,6 % bolesnika u skupini koja je primala placebo. Većina događaja krvarenja u bolesnika liječenih frukvintinibom bila je blage do umjerene težine (incidencija događaja krvarenja ≥ 3 . stupnja bila je 2,0 % u skupini koja je primala frukvintinib). Medijan vremena do nastupa događaja u skupini bolesnika koji su liječeni frukvintinibom bio je 23 dana (raspon: od 1 dan do 9,8 mjeseci). Događaji krvarenja sa smrtnim ishodom prijavljeni su u 0,5 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib. Incidencija događaja krvarenja koji su doveli do prestanka primjene doze lijeka bila je 1,2 %. Najčešće reakcije krvarenja bile su gastrointestinalno krvarenje (7 %) i epistaksa (5,6 %). Najčešće prijavljeni ozbiljni događaj krvarenja bilo je gastrointestinalno krvarenje, prijavljeno u 1,5 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib u usporedbi s 0,5 % bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Gastrointestinalna (GI) perforacija

Događaji gastrointestinalne perforacije prijavljeni su u 1,5 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib. Gastrointestinalna perforacija sa smrtnim ishodom prijavljena je u 0,1 % bolesnika liječenih frukvintinibom. Najčešći događaj GI perforacije bila je intestinalna perforacija (0,8 %). Incidencija događaja GI perforacije koji su doveli do prestanka primjene doze lijeka bila je 1,0 %.

Proteinurija

Proteinurija je prijavljena u 32,9 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib. Većina događaja proteinurije u bolesnika liječenih frukvintinibom bila je blage do umjerene težine (incidencija događaja proteinurije ≥ 3 . stupnja bila je 2,8 % u skupini koja je primala frukvintinib). Medijan vremena do nastupa događaja u skupini bolesnika koji su liječeni frukvintinibom bio je 28 dana

(raspon: od 6 dana do 1,3 godine). Većina događaja se oporavila ili povukla privremenim prekidom liječenja ili smanjenjem doze. U 1,8 % bolesnika liječenih frukvintinibom proteinurija je dovela do trajnog prekida liječenja.

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES)

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije prijavljen je u 32,7 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib. Incidencija PPES-a ≥ 3 . stupnja u skupini koja je primala frukvintinib bila je 8,5 %. Medijan vremena do nastupa u skupini koja je primala frukvintinib bio je 20 dana (raspon: od 1 dan do 7,4 mjeseca). Većina događaja se oporavila ili povukla privremenim prekidom liječenja (u 6,4 % bolesnika) ili smanjenjem doze (u 6,3 % bolesnika). U 0,5 % bolesnika liječenih frukvintinibom PPES je doveo do trajnog prekida liječenja.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Jedan slučaj (0,1 %) PRES-a (4. stupnja) prijavljen je u bolesnika koji su primali frukvintinib u monoterapiji u kliničkim ispitivanjima. PRES je prijavljen i nakon stavljanja lijeka u promet. Svi događaji PRES-a povukli su se nakon liječenja i prekida doziranja frukvintiniba.

Hipotiroidizam

Hipotiroidizam je prijavljen u 31,5 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib. Incidencija disfunkcije štitnjače ≥ 3 . stupnja u skupini koja je primala frukvintinib bila je niska (0,3 %). Medijan vremena nastupa u skupini koja je primala frukvintinib bio je 56 dana (raspon: od 18 dana do 1,4 godine). Nijedan događaj nije doveo do smanjenja doze ili prekida liječenja.

Infekcije

Infekcije su prijavljene u 23,4 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib i 13,3 % bolesnika u skupini koja je primala placebo. Većina događaja infekcije u bolesnika liječenih frukvintinibom bila je blage do umjerene težine (incidencija infekcija ≥ 3 . stupnja bila je 6 % u skupini koja je primala frukvintinib). Ozbiljne infekcije prijavljene su u 4,1 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib, a događaji infekcije sa smrtnim ishodom prijavljeni su u 1,0 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib. Incidencija infekcija koje su dovele do prestanka primjene doze lijeka bila je 0,9 %. Najčešća infekcija bila je infekcija gornjeg dišnog sustava (5,0 %). Najčešće prijavljena ozbiljna infekcija bila je upala pluća (1,4 %).

Odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije

Odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije prijavljena su u 36,4 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib i 23,5 % bolesnika u skupini koja je primala placebo. Većina poremećaja jetre i žuči u bolesnika liječenih frukvintinibom bila je blage do umjerene težine (incidencija odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije ≥ 3 . stupnja bila je 8,8 % u skupini koja je primala frukvintinib). Najčešća odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije odnosila su se na povišene vrijednosti AST-a (18,1 %), povišene razine ukupnog bilirubina (18,3 %) i povišene vrijednosti ALT-a (15,5 %). Medijan vremena do nastupa u skupini koja je primala frukvintinib bio je 28 dana (raspon: od 4 dana do 12 mjeseci). Ozbiljna odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije prijavljena su u 2,3 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib, a odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije sa smrtnim ishodom prijavljena su u 0,3 % bolesnika u skupini koja je primala frukvintinib. Odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije dovela su do privremenog prekida primjene doze ili smanjenja doze u 4,6 % odnosno 2,0 % bolesnika, a do trajnog prestanka liječenja u 1,5% bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Najviša doza frukvintiniba ispitivana u kliničkim ispitivanjima bila je 6 mg na dan. Učinci predoziranja frukvintinibom nepoznati su i nema poznatog antidota za predoziranje frukvintinibom. U slučaju predoziranja, potrebno je privremeno prekinuti primjenu frukvintiniba, poduzeti opće potporne mjere i nadzirati bolesnika dok se kliničko stanje ne stabilizira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori tirozin kinaze receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGFR), ATK oznaka: L01EK04

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Frukvintinib je selektivni inhibitor tirozin kinaze receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3 s antitumorskim učincima koji proizlaze iz supresije tumorske angiogeneze.

Elektrofiziologija srca

Pri primjeni preporučene doze frukvintiniba nije primijećeno produljenje QT intervala korigiranog prema srčanoj frekvenciji (engl. *corrected QT interval*, QTc) (> 10 milisekundi). Analiza odnosa između koncentracije i QT intervala (N = 205) nije pokazala dokaze povezanosti koncentracije frukvintiniba u plazmi i promjene QTc intervala u odnosu na početnu vrijednost.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene frukvintiniba uz najbolju potpornu njegu (engl. *best supportive care*, BSC) ocijenjene su u randomiziranom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III (FRESCO-2) u bolesnika s mCRC-om koji su prethodno liječeni, između ostalog, kemoterapijama koje se temelje na oksaliplatinu ili irinotekanu. Klinička djelotvornost frukvintiniba u ispitivanju FRESCO-2 opisana je u nastavku.

Ispitivanje FRESCO-2

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene frukvintiniba ocijenjene su u globalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze III (FRESCO-2) u 691 bolesnika s mCRC-om koji su prethodno liječeni standardnim odobrenim terapijama, uključujući kemoterapiju koja se temelji na fluoropirimidinu, oksaliplatinu ili irinotekanu; anti-VEGF biološku terapiju; anti-EGFR terapiju ako je RAS „divljeg” tipa, te u kojih je došlo do progresije bolesti pri liječenju trifluridinom/tipiracilom i/ili regorafenibom ili te lijekove nisu podnosili. Smatralo se da bolesnici ne podnose trifluridin/tipiracil ili regorafenib ako su primili najmanje 1 dozu bilo kojega od tih lijekova te su potom prekinuli liječenje iz razloga koji nisu bili progresija bolesti. Bolesnici s MSI-H ili dMMR tumorima prethodno su liječeni inhibitorima kontrolnih točaka imunskog sustava, a bolesnici s tumorima s BRAF V600E mutacijom prethodno su liječeni BRAF inhibitorom ako je taj odobren i dostupan u državi ili regiji u kojoj bolesnik živi. Randomizacija je bila stratificirana prema prethodnom liječenju (trifluridin/tipiracil naspram regorafeniba naspram kombinacije trifluridin/tipiracil i regorafenib), statusu RAS gena („divlji“ tip naspram mutiranog) i trajanju metastatske bolesti (≤ 18 mjeseci naspram > 18 mjeseci).

Bolesnici s funkcionalnim statusom prema kriterijima Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) ≥ 2 , lijevom ventrikularnom frakcijom $\leq 50\%$, sistoličkim krvnim tlakom > 140 mmHg ili dijastoličkim krvnim tlakom > 90 mmHg, proteinima u urinu ≥ 1 g / 24 h ili tjelesnom težinom < 40 kg isključeni su. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Ključna sekundarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti ([engl. *progression-free survival*, PFS] prema procjeni ispitivača pomoću Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora [engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST], verzije 1.1), a druge suportivne sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su stopu kontrole bolesti.

Ukupno je 691 bolesnik bio randomiziran (2 : 1) u skupinu koja je primala frukvintinib 5 mg peroralno jedanput na dan (N = 461) i BSC ili skupinu koja je primala placebo peroralno jedanput na dan (N = 230) i BSC (kasnije u tekstu skupina koja prima frukvintinib i skupina koja prima placebo) tijekom 21 dana liječenja, nakon čega je slijedilo 7 dana bez uzimanja lijeka, tvoreći tako 28-dnevni ciklus liječenja.

Između 691 randomiziranog bolesnika, medijan dobi bio je 64 godine (raspon: od 25 do 86), pri čemu je 47 % bolesnika bilo u dobi ≥ 65 godina. 55,7% bolesnika bili su muškarci, 80,9 % bili su bijelci te su imali ECOG funkcionalni status 0 (43,1 %) ili 1 (56,9 %). Tumor s „divljim tipom“ gena *RAS* prijavljen je u 36,9 % bolesnika u trenutku pristupanja ispitivanju. Medijan trajanja metastatske bolesti bio je 39 mjeseci (raspon: od 6 mjeseci do 16,1 godine). Medijan broja prethodnih linija liječenja metastatske bolesti bio je 4 (raspon: od 2 do 16).

Osim liječenja kemoterapijom temeljenom na fluoropirimidinu, oksaliplatinu i irinotekanu kemoterapijom, 96,4 % bolesnika prethodno je primilo anti-VEGF terapiju, 38,8 % prethodno je primilo anti-EGFR terapiju, 52,2 % primilo je trifluridin/tipiracil, a 8,4 % regorafenib, dok je 39,4 % bolesnika primilo i trifluridin/tipiracil i regorafenib, 4,6 % imunoterapiju, a 2,3 % BRAF inhibitor.

U ispitivanju FRESCO-2, dodavanje frukvintiniba BSC-u rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem OS-a i PFS-a u usporedbi s primjenom placeba i BSC-a (vidjeti tablicu 4 i sliku 1).

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja FRESCO-2

Mjera ishoda	Frukvintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
OS		
Medijan, mjeseci (95 % CI)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Omjer hazarda ¹ (95 % CI)	0,66 (0,55; 0,80)	
p-vrijednost ²	< 0,001	
PFS³		
Medijan, mjeseci (95 % CI)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Omjer hazarda ¹ (95 % CI)	0,32 (0,27 do 0,39)	
p-vrijednost ²	< 0,001	

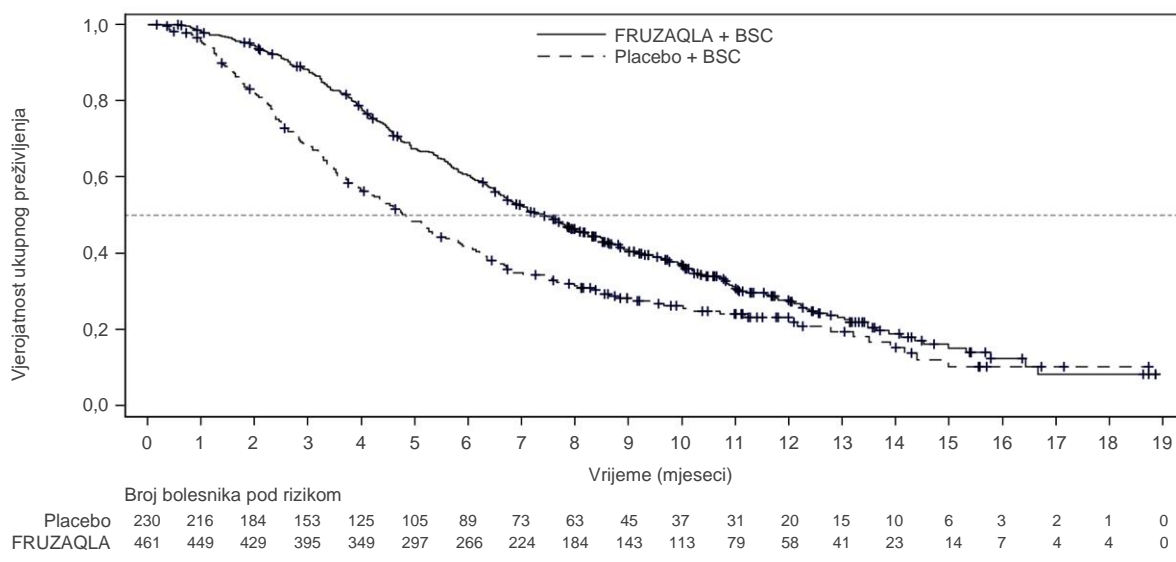
Kratice: CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; HR (engl. *hazard ratio*) = omjer hazarda; N = broj bolesnika; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti
Medijan OS-a i PFS-a izračunan je Kaplan-Meierovom metodom.

¹HR i njegov 95 %-tni CI procijenjeni su primjenom Coxova modela proporcionalnih hazarda (uzimajući u obzir faktore stratifikacije), u kojemu je liječena skupina jedini kovarijat u modelu.

²p-vrijednost (dvostrana) izračunata je stratificiranim log-rang testom kako bi se uzeli u obzir faktori stratifikacije.

³Procjena ispitivača uz primjenu RECIST kriterija, verzija 1.1.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ispitivanju FRESCO-2



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka FRUZAQLA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji metastatskog kolorektalnog karcinoma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene frukvintiniba, medijan vremena do postizanja vršne koncentracije frukvintiniba u plazmi (T_{max}) bio je približno 2 sata. Frukvintinib je pokazao drugu vršnu vrijednost apsorpcije približno 24 sata nakon primjene lijeka. Nakon ponovljene primjene doze jedanput na dan, izloženost frukvintinibu (C_{max} i AUC_{0-24h}) povećavala se proporcionalno dozi u rasponu doza od 1 mg do 6 mg (0,2 do 1,2 puta preporučene doze). Nakon primjene frukvintiniba u dozi od 5 mg jedanput na dan tijekom 21 dana uz 7 dana bez uzimanja lijeka u svakom 28-dnevnom ciklusu liječenja u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, stanje dinamičke ravnoteže frukvintiniba postignuto je nakon 14 dana, a srednja vrijednost akumulacije temeljena na vrijednosti AUC_{0-24h} bila je 4 puta veća u odnosu na pojedinačnu dozu. Pri preporučenoj dozi od 5 mg frukvintiniba, geometrijska srednja vrijednost (% CV) C_{max} odnosno AUC_{0-24h} za frukvintinib u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 300 ng/ml (28 %) odnosno 5880 ng*h/ml (29 %).

Utjecaj hrane

U usporedbi s primjenom natašte, obrok s visokim udjelom masti nije imao klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku frukvintiniba u zdravih ispitanika. Frukvintinib se može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Prividni volumen distribucije frukvintiniba je približno 48,5 l. Vežanje frukvintiniba za proteine plazme je približno 95 % *in vitro* i uglavnom se veže za ljudski serumski albumin.

Biotransformacija

Frukvintinib se metabolizira putem više enzima, uključujući CYP450 (CYP3A i CYP2C porodice) i enzimske sustave različite od CYP450. *In vivo* ispitivanje metabolizma i masene bilance

[¹⁴C]-označenog frukvintiniba pokazalo je da frukvintinib u ljudskoj plazmi postoji uglavnom u neizmijenjenom obliku, koji čini približno 72 % ukupne izloženosti u plazmi, a CYP3A4-posredovani N-demetil metabolit frukvintiniba čini približno 17 % ukupne izloženosti u plazmi. Drugi metabolički putevi uključuju monooksidaciju na više mjesta, O-demetilaciju, N-demetilaciju, O-dekinazolinski prsten i hidrolizu amida. Metaboliti faze II uglavnom su glukuronska kiselina i konjugati sumporne kiseline produkata faze I.

In vitro ispitivanja

Enzimi citokroma P450

CYP3A4 bio je glavni enzim među izoformama CYP enzima koji su sudjelovali u metabolizmu frukvintiniba, uz manje sudjelovanje enzima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Frukvintinib pri terapijski značajnim koncentracijama nije inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A, a niti induktor CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A.

Sustavi prijenosnika

Frukvintinib nije supstrat P-glikoproteina (P-gp), polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (engl. *organic anion transport polypeptide 1B1*, OATP1B1) ni OATP1B3. Frukvintinib je *in vitro* inhibirao P-glikoprotein (P-gp) i protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) proporcionalno dozi te je pokazao pH-ovisnu topljivost u vodi. Frukvintinib pri terapijski značajnim koncentracijama nije inhibitor OATP1B1, OATP1B3, prijenosnika organskih aniona 1 (engl. *organic anion transporter*, OAT1), OAT3, prijenosnika organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter*, OCT2), proteina za izbacivanje više lijekova i toksina 1 (engl. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE1) ni MATE2-K.

Eliminacija

Prividni klirens (CL/F) frukvintiniba je 14,8 ml/min u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene lijeka jedanput na dan u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima. Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije frukvintiniba iznosi približno 42 sata.

Nakon primjene pojedinačne doze radiooznačenog frukvintiniba od 5 mg u zdravih ispitanika, približno 60 % doze izlučeno je u urinu (0,5 % doze kao neizmijenjeni frukvintinib), a 30 % doze u fecesu (5 % doze kao neizmijenjeni frukvintinib).

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza, blago do umjereno oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CrCL] 30 do 89 ml/min) nije imalo klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku frukvintiniba. U farmakokinetičkom ispitivanju, AUC_{0-inf} i C_{max} nevezanog frukvintiniba bili su slični u ispitanika s umjerenim (CrCL 30 – 59 ml/min, N = 8) ili teškim (CrCL 15 – 29 ml/min, N = 8) oštećenjem bubrežne funkcije u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom (CrCL ≥ 90 ml/min, N = 8).

Oštećenje jetrene funkcije

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza, nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici frukvintiniba između bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom i bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (razina ukupnog bilirubina ≤ GGN uz vrijednost AST-a veću od GGN-a ili razina ukupnog bilirubina > 1 do 1,5 puta GGN bez obzira na vrijednost AST-a). Na temelju posebnog farmakokinetičkog ispitivanja u slučaju oštećenja jetrene funkcije, nakon primjene pojedinačne peroralne doze frukvintiniba od 2 mg nisu primijećene klinički značajne razlike AUC-a frukvintiniba normaliziranog prema dozi u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh B) naspram ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom.

Dob, tjelesna težina, spol i rasa

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da dob (18 do 82 godine), tjelesna težina (48 do 108 kg), spol i rasa nisu imale klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku frukvintiniba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička ispitivanja frukvintiniba u bolesnika mlađih od 18 godina nisu provedena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti primijećena je toksičnost pri prosječnim koncentracijama frukvintiniba u plazmi nižim od očekivanih terapijskih koncentracija u ljudi.

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na životinjama, glavni ciljni organi toksičnosti identificirani su u gastrointestinalnom sustavu, hepatobilijarnom sustavu, imunom sustavu, koštanom sustavu (bedrena kost i zubi), bubrežima, hematopoetskom sustavu i nadbubrežnoj žlijezdi te se čine povezani s farmakologijom inhibicije VEGFR-a i/ili ometanja signalnog puta VEGF-a. Svi nalazi bili su reverzibilni nakon 4 tjedna bez liječenja, osim onoga povezanog s koštanim sustavom (slomljeni/izgubljeni zubi).

Poremećaj plodnosti

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora, reproduktivni indeksi mužjaka i ženki bili su smanjeni pri izloženosti koja je iznosila 3,2 odnosno 0,8 puta vrijednosti AUC-a u ljudi. U istom ispitivanju opaženo je povećanje gubitka ploda prije implantacije ovisno o dozi.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju embriofetalnog razvoja u štakora primijećeni su embriotoksični i teratogeni učinci pri subkliničkim razinama izloženosti uz odsutnost prekomjerne toksičnosti za majku, koji su se sastojali od vanjskih, visceralnih i koštanih malformacija fetusa. Malformacije su se prvenstveno pojavljivale na glavi, repu, jeziku, krvnim žilama, srcu, timusu i koštanom sustavu u razvoju (osobito kralješcima).

Genotoksičnost

Dokazi genotoksičnosti nisu primijećeni u ispitivanjima *in vitro* ni onima *in vivo*.

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti frukvintiniba nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

kukuruzni škrob
celuloza, mikrokristalična (E460)
talk (E553b)

Ovojnica kapsule (samo tvrde kapsule od 1 mg)

želatina
titanijev dioksid (E171)
Tartrazine (E102)
Sunset Yellow FCF (E110)

Ovojnica kapsule (samo tvrde kapsule od 5 mg)

želatina
titanijev dioksid (E171)
Allura Red AC (E129)
Brilliant Blue FCF (E133)

Tinta za označavanje

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) (45 ml) s polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu i spremnikom od HDPE-a sa silika gelom kao sredstvom za sušenje. Sredstvo za sušenje mora se držati unutar bočice.

Jedna bočica sadrži 21 tvrdu kapsulu. Svaka je bočica zapakirana u kutiju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1827/001

EU/1/24/1827/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 1 MG TVRDE KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

FRUZAQLA 1 mg tvrde kapsule
frukvintinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 1 mg frukvintiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži bojila Tartrazine (E102) i Sunset Yellow FCF (E110).
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Nemojte uklanjati sredstvo za sušenje iz bočice.
Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1827/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

FRUZAQLA 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI ZA 1 MG TVRDE KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

FRUZAQLA 1 mg tvrde kapsule
frukvintinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 1 mg frukvintiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži bojila Tartrazine (E102) i Sunset Yellow FCF (E110).
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Nemojte uklanjati sredstvo za sušenje iz bočice.
Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1827/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 5 MG TVRDE KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

FRUZAQLA 5 mg tvrde kapsule
frukvintinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg frukvintiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži bojilo Allura Red AC (E129).
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Nemojte uklanjati sredstvo za sušenje iz bočice.
Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1827/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

FRUZAQLA 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI ZA 5 MG TVRDE KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

FRUZAQLA 5 mg tvrde kapsule
frukvintinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg frukvintiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži bojilo Allura Red AC (E129).
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Nemojte uklanjati sredstvo za sušenje iz bočice.
Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1827/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

FRUZAQLA 1 mg tvrde kapsule

FRUZAQLA 5 mg tvrde kapsule

frukvintinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je FRUZAQLA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek FRUZAQLA
3. Kako uzimati lijek FRUZAQLA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek FRUZAQLA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je FRUZAQLA i za što se koristi

FRUZAQLA sadrži djelatnu tvar frukvintinib. Frukvintinib je vrsta lijeka za liječenje raka koji se zove inhibitor kinaze.

FRUZAQLA se koristi za liječenje odraslih bolesnika s rakom debelog crijeva ili završnog dijela debelog crijeva (kolorektalni rak) koji se proširio u druge dijelove tijela (metastatski). Koristi se kada druga liječenja nisu bila učinkovita ili kada druga liječenja nisu prikladna za Vas.

Kako FRUZAQLA djeluje

Stanice raka za rast trebaju nove krvne žile. FRUZAQLA sprečava tumore u stvaranju novih krvnih žila što usporava rast i širenje raka.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako ovaj lijek djeluje ili zašto Vam je ovaj lijek propisan, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek FRUZAQLA

Nemojte uzimati lijek FRUZAQLA

- ako ste alergični na frukvintinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek FRUZAQLA ili u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ako imate bilo koje od sljedećih stanja:

- **povišen krvni tlak.** Prije početka i tijekom liječenja ovim lijekom Vaš bi liječnik trebao provjeravati je li Vaš krvni tlak pod kontrolom.
- bilo kakav **problem s krvarenjem.** Recite svom liječniku ako imate ili ste imali probleme s krvarenjem ili ako uzimate varfarin, acenokumarol ili neki drugi lijek za razrjeđivanje krvi radi sprječavanja stvaranja krvnih ugrušaka.
- **teške probleme sa želucom ili crijevima** koje izaziva probijanje stijenke želuca ili crijeva (poznato i kao perforacija probavnog trakta). Ako razvijete teške probleme sa želucom ili crijevima, odmah se obratite svom liječniku.
- **probleme s bubrezima** (na koje ukazuje prisutnost proteina u mokraći).
- bilo kakve **probleme s kožom**, koji mogu uključivati crvenilo, bol, oticanje ili mjehuriće na dlanovima ili tabanima.
- nedavnu **jaku i ustrajnu glavobolju, poremećaje vida, napadaje ili promijenjen mentalni status** (primjerice smetenost, gubitak pamćenja ili dezorijentiranost). Ako primijetite ili ako osobe u Vašoj blizini primijete bilo koju od tih promjena, odmah se obratite svom liječniku.
- imate ranu koja nije zacijelila ili ako ste nedavno bili ili ćete uskoro biti podvrgnuti kirurškom zahvatu. FRUZAQLA može utjecati na način **cijeljenja Vaših rana.**
- **nedavne probleme s krvnim ugrušcima** u venama i arterijama (vrste krvnih žila), uključujući moždani udar, srčani udar, emboliju ili trombozu.

Liječnik će Vam možda dati druge lijekove kako ne bi došlo do težih komplikacija i kako bi Vam olakšao simptome. Liječnik može odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka FRUZAQLA ili prekinuti Vaše liječenje lijekom FRUZAQLA.

Djeca i adolescenti

Lijek FRUZAQLA nije namijenjen za primjenu u djece ili adolescenata za liječenje raka debelog crijeva ili završnog dijela debelog crijeva koji se proširio na druge dijelove tijela.

Drugi lijekovi i FRUZAQLA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate lijekove za liječenje tuberkuloze ili nekih drugih infekcija, primjerice rifampicin.

Trudnoća

Lijek FRUZAQLA nije ispitivan u trudnica. Na temelju njegova djelovanja, lijek FRUZAQLA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to neophodno jer može štetno djelovati na nerođeno dijete. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućim rizicima uzimanja ovog lijeka tijekom trudnoće.

Kontracepcija za žene

Žene koje mogu zatrudnjeti trebaju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka FRUZAQLA. Razgovarajte s liječnikom o metodi kontracepcije koja je najprikladnija za Vas.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojeti. Nije poznato izlučuje li se FRUZAQLA u majčino mlijeko te se rizik za novorođenče/dojenče ne može isključiti. Ne biste trebali dojeti tijekom liječenja ovim lijekom i još najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka FRUZAQLA. Pitajte svog liječnika o najboljem načinu hranjenja svog djeteta tijekom tog vremena.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek FRUZAQLA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon što uzmete lijek FRUZAQLA možete osjećati umor. Nemojte voziti ni rukovati bilo kakvim alatom ili strojevima ako osjetite simptome koji utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja.

FRUZAQLA sadrži

Tartrazine (E102) i Sunset Yellow FCF (E110) samo u kapsulama od 1 mg. To su bojila koja mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Allura Red AC (E129) samo u kapsulama od 5 mg. To je bojilo koje može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati lijek FRUZAQLA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza

Preporučena doza je 5 miligrama (mg) koja se uzima jedanput na dan u približno isto vrijeme svakog dana, tijekom 21 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze (bez uzimanja lijeka). To je 1 ciklus liječenja.

Ovisno o tome kako odgovarate na liječenje i o mogućim nuspojavama, liječnik Vas može tražiti da prijedete na nižu dozu ili da privremeno odnosno trajno prekinete liječenje.

Kako uzimati lijek FRUZAQLA

- Lijek FRUZAQLA možete uzeti s hranom ili bez nje.
- Progutajte cijelu kapsulu s vodom ili nekim drugim napitkom.
- Nemojte žvakati, otapati ni otvarati kapsule jer mogući učinci takvog uzimanja kapsule nisu poznati.
- Ako imate ili mislite da biste mogli imati poteškoća s gutanjem cijele kapsule, recite to liječniku prije početka liječenja.

Koliko dugo uzimati lijek FRUZAQLA

Liječnik će Vas redovito pregledavati. Vi ćete normalno nastaviti uzimati lijek FRUZAQLA sve dok djeluje i dok su nuspojave prihvatljive.

Ako uzmete više lijeka FRUZAQLA nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka od Vaše propisane doze, odmah o tome obavijestite liječnika. Možda će Vam trebati medicinska pomoć, a liječnik Vam može reći da prestanete uzimati lijek FRUZAQLA.

Ako ste zaboravili uzeti lijek FRUZAQLA

Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, preskočite zaboravljenu dozu i uzmite sljedeću dozu prema rasporedu.

Ako je do sljedeće doze preostalo više od 12 sati, uzmite zaboravljenu dozu, a zatim uzmite sljedeću dozu prema rasporedu.

Ako povraćate nakon uzimanja lijeka FRUZAQLA, nemojte uzimati novu kapsulu. Nastavite s uzimanjem sljedeće doze prema rasporedu.

Prije nego što prestanete liječenje lijekom FRUZAQLA

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek, osim ako Vam to ne kaže liječnik. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uzimanjem ovog lijeka može doći do sljedećih nuspojava:

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava.

Povišen krvni tlak

Obavijestite liječnika ako primijetite sljedeće simptome:

- jaka glavobolja
- ošamućenost ili omaglica
- smetenost
- jaka bol u prsnom košu

Krvarenje

FRUZAQLA može prouzročiti teško krvarenje u probavnom sustavu, primjerice u želucu, grlu, završnom dijelu debelog crijeva ili crijevima. Odmah potražite medicinsku pomoć ako imate sljedeće simptome:

- krv u stolici ili crna stolica
- krv u mokraći
- bol u želucu
- iskašljavanje / povraćanje krvi

Teški problemi sa želucom i crijevima zbog proboja stijenke želuca ili crijeva

Liječenje lijekom FRUZAQLA može dovesti do proboja stijenke želuca i crijeva (perforacije probavnog trakta).

Odmah potražite medicinsku pomoć ako imate sljedeće simptome:

- iskašljavanje / povraćanje krvi
- jaka bol u želucu (trihu) ili bol u trihu koja ne prolazi
- crvena ili crna stolica

Prolazno oticanje mozga (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Odmah potražite hitnu medicinsku pomoć i nazovite svog liječnika ako imate sljedeće simptome:

- glavobolja
- smetenost
- (epileptički) napadaji
- promjene vida

Ostale nuspojave

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjen broj trombocita/ (stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi) vidljiv u nalazima krvnih pretraga (trombocitopenija), što može uzrokovati lako stvaranje modrica ili krvarenje
- smanjena aktivnost štitne žlijezde (hipotiroidizam) što može izazvati umor, debljanje i promjene na koži i kosi
- gubitak težine i smanjen apetit (anoreksija)
- povišen krvni tlak (hipertenzija)
- promjene glasa ili promuklost (disfonija)
- učestala ili mekana stolica (proljevi)
- bolna ili suha usta, ranice u ustima (stomatitis)
- povišenje razine jetrenih enzima u krvnim pretragama, uključujući aspartat aminotransferazu i alanin aminotransferazu
- povišenje razine bilirubina u krvi (odstupanje u rezultatima testova jetrene funkcije)

- crvenilo, bol, mjehurići i oticanje dlanova ruku ili tabana na stopalima (sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije)
- bol u kostima, mišićima, prsnom košu ili vratu (nelagoda u mišićno-koštanom sustavu)
- bol u zglobovima (artralgija)
- proteini u mokraći (proteinurija)
- slabost, nedostatak snage i energije, pretjeran umor (opća slabost / umor)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcija pluća (upala pluća)
- infekcija nosa i grla (gornjih dišnih puteva)
- bakterijska infekcija
- smanjen broj bijelih krvnih stanica u krvnim pretragama (leukopenija), što može povećati rizik od infekcije
- smanjen broj neutrofila (vrste bijelih krvnih stanica) u krvnim pretragama (neutropenija), što može povećati rizik od infekcije
- niske razine kalija vidljive u krvnim pretragama (hipokalijemia)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- bol u grlu
- krvarenje u probavnom sustavu, primjerice želucu, završnom dijelu debelog crijeva ili crijevima (krvarenje u probavnom sustavu)
- proboj stijenke želuca (perforacija probavnog trakta)
- povišene razine enzima gušterače u krvnim pretragama (što može biti znak problema s gušteračom)
- zubobolja, bol u desnama ili usnicama (bol u ustima)
- osip
- ranice u ustima (upala sluznice)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- prolazno oticanje mozga (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)
- bol u području trbuha, mučnina, povraćanje i vrućica što mogu biti simptomi upale gušterače (pankreatitis)
- jaka bol u gornjem desnom ili središnjem dijelu trbuha, mučnina i povraćanje što mogu biti simptomi upale žučnog mjehura (kolecistitis)
- odgođeno cijeljenje rana.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- iznenadna, jaka bol u trbuhu, prsnom košu ili leđima što može biti simptom rascjepa stijenke aorte (disekcija aorte).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek FRUZAQLA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što FRUZAQLA sadrži

FRUZAQLA 1 mg tvrde kapsule

- Djelatna tvar je frukvintinib. Jedna tvrda kapsula sadrži 1 mg frukvintiniba.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza (E460), talk (E553b)
 - ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), Tartrazine (E102), Sunset Yellow FCF (E110)
 - tinta za označavanje: šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid, crni željezov oksid (E172).

FRUZAQLA 5 mg tvrde kapsule

- Djelatna tvar je frukvintinib. Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg frukvintiniba.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza (E460), talk (E553b)
 - ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), Allura Red AC (E129), Brilliant Blue FCF (E133)
 - tinta za označavanje: šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid, crni željezov oksid (E172).

Kako FRUZAQLA izgleda i sadržaj pakiranja

FRUZAQLA 1 mg tvrde kapsule (približne duljine 16 mm) su bijele boje sa žutom kapicom, na kojima je otisnuto „HM013” iznad „1mg”.

FRUZAQLA 5 mg tvrde kapsule (približne duljine 19 mm) su bijele boje s crvenom kapicom, na kojima je otisnuto „HM013” iznad „5mg”.

Jedna bočica sadrži 21 tvrdu kapsulu i sredstvo za sušenje. Sredstvo za sušenje je materijal koji upija vlagu i zapakirano je u mali spremnik, a služi za zaštitu kapsula od vlage.

Držite sredstvo za sušenje u bočici. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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 UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.