

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FRUZAQLA 1 mg capsule
FRUZAQLA 5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

FRUZAQLA 1 mg capsule

Fiecare capsulă conține fruquintinib 1 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă de 1 mg conține 0,0247 mg de tartrazină (E102) și 0,0004 mg de colorant galben amurg FCF (E110).

FRUZAQLA 5 mg capsule

Fiecare capsulă conține fruquintinib 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă de 5 mg conține 0,1829 mg de colorant roșu allura AC (E129).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

FRUZAQLA 1 mg capsule

Capsulă opacă din gelatină, mărimea 3 (lungime aproximativă 16 mm), cu cap galben și corp alb inscripționat cu „HM013” peste „1mg” cu cerneală neagră.

FRUZAQLA 5 mg capsule

Capsulă opacă din gelatină, mărimea 1 (lungime aproximativă 19 mm), cu un cap roșu și corp alb inscripționat cu „HM013” peste „5mg” cu cerneală neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

FRUZAQLA în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CRCm – cancer colorectal metastatic) care au fost tratați anterior cu terapiile standard disponibile, inclusiv cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, medicamente anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – factor de creștere al endoteliului vascular) și medicamente anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor – receptorul factorului de creștere epidermică) și care au evoluat sau au intoleranță la tratament fie la trifluridină/tipiracil, fie la regorafenib.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu FRUZAQLA trebuie inițiat de către un medic cu experiență în administrarea terapiei împotriva cancerului.

Doze

Doza recomandată de fruquintinib este de 5 mg (o capsulă de 5 mg) o dată pe zi, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, timp de 21 de zile consecutiv, urmată de o perioadă de repaus de 7 zile pentru a acoperi un ciclu complet de 28 de zile.

Durata tratamentului

Tratamentul cu fruquintinib trebuie continuat până la evoluția bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doze omise sau vărsături

Dacă o doză este omisă timp de mai puțin de 12 ore, aceasta trebuie luată, iar următoarea doză trebuie luată conform schemei de administrare.

Dacă o doză este omisă timp de mai mult de 12 ore, aceasta nu mai trebuie luată, iar următoarea doză trebuie luată conform schemei de administrare.

Dacă pacientul vomită după ce a luat o doză, nu trebuie să repete doza în aceeași zi, ci să reia administrarea normală, așa cum a fost prescrisă, în ziua următoare.

Ajustări ale dozei în cazul reacțiilor adverse

Doza trebuie ajustată în funcție de siguranță și tolerabilitate. Tratamentul cu fruquintinib trebuie întrerupt definitiv la pacienții care nu pot tolera o doză de 3 mg administrată o dată pe zi. Schema recomandată de reducere a dozei în cazul reacțiilor adverse este indicată în Tabelul 1.

Tabelul 1: Schema recomandată de reducere a dozei de FRUZAQLA

Schema de reducere a dozei	Doză și schemă de administrare	Număr de capsule și concentrația capsulelor
Prima reducere a dozei	4 mg o dată pe zi	Patru capsule de 1 mg o dată pe zi
A doua reducere a dozei	3 mg o dată pe zi	Trei capsule de 1 mg o dată pe zi

Ajustările recomandate ale dozei în cazul reacțiilor adverse sunt indicate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Ajustarea dozei recomandate de FRUZAQLA în cazul apariției reacțiilor adverse

Reacție adversă	Gravitate ¹	Ajustarea dozei
Hipertensiune arterială	Gradul 3	<ul style="list-style-type: none">Se oprește temporar tratamentul dacă hipertensiunea arterială de grad 3 persistă deși tratamentul antihipertensiv a fost inițiat sau ajustat.Dacă hipertensiunea arterială revine la gradul 1 sau la nivelul inițial, se reia tratamentul cu o doză redusă, conform Tabelului 1. <p>Dacă pacientul încă suferă de hipertensiune arterială gradul 3 după o doză zilnică de 3 mg, se întrerupe definitiv tratamentul.</p>
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv tratamentul.
Evenimente hemoragice	Gradul 2	<ul style="list-style-type: none">Se oprește temporar tratamentul până când hemoragia este controlată sau revine la gradul 1.Se reia tratamentul cu o doză redusă, conform Tabelului 1. <p>Dacă pacientul încă suferă de evenimente hemoragice de grad 2 după o doză zilnică de 3 mg, se întrerupe definitiv tratamentul.</p>
	Gradul ≥ 3	Se întrerupe definitiv tratamentul.
Proteinurie	≥ 2 g/24 de ore	<ul style="list-style-type: none">Se oprește temporar tratamentul până când proteinuria este complet rezolvată sau valorile sunt < 1 g/24 de ore (gradul 1).Se reia tratamentul cu o doză redusă, conform Tabelului 1. <p>Dacă pacientul încă prezintă valori de proteinurie ≥ 2 g / 24 ore după o doză zilnică de 3 mg, se întrerupe definitiv tratamentul.</p> <p>Se întrerupe definitiv tratamentul în cazul sindromului nefrotic.</p>
Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Valori anormale ale testelor funcției hepatice de grad 2 sau 3	<ul style="list-style-type: none">Se oprește temporar tratamentul până când valoarea testelor funcției hepatice revine la gradul 1 sau la nivelul inițial.Se reia tratamentul cu o doză redusă, conform Tabelului 1. <p>Dacă pacientul încă prezintă valori anormale ale testelor funcției hepatice de grad 2 sau 3 după o doză zilnică de 3 mg, se întrerupe definitiv tratamentul.</p>

Reacție adversă	Gravitate ¹	Ajustarea dozei
	Creștere de grad ≥ 2 ($> 3 \times$ LSVN) fie a alanin aminotransferazei (ALT) fie a aspartat aminotransferazei (AST) cu creșterea concomitentă a bilirubinei totale $> 2 \times$ LSVN în absența colestazei; valori anormale ale testelor funcției hepatice de gradul 4.	Se întrerupe definitiv tratamentul.
Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (EPP)	Gradul 2	<ul style="list-style-type: none"> Se administrează tratament de susținere. Se oprește temporar tratamentul până când EPP revine la gradul 1 sau la nivelul inițial. Se reia tratamentul cu aceeași doză.
	Gradul 3	<ul style="list-style-type: none"> Se administrează tratament de susținere. Se oprește temporar tratamentul până când EPP revine la gradul 1 sau la nivelul inițial. Se reia tratamentul cu o doză redusă, conform Tabelului 1. <p>Dacă pacientul încă suferă de EPP grad 3 după o doză zilnică de 3 mg, se întrerupe definitiv tratamentul.</p>
Alte reacții adverse	Gradul 3	<ul style="list-style-type: none"> Se oprește temporar tratamentul până când reacția revine la gradul 1 sau la nivelul inițial. Se reia tratamentul cu o doză redusă, conform Tabelului 1. <p>Dacă pacientul încă are alte reacții adverse grad 3 după o doză zilnică de 3 mg, se întrerupe definitiv tratamentul.</p>
	Gradul 4	<p>Se întrerupe tratamentul.</p> <p>Se ia în considerare reluarea tratamentului cu o doză redusă, conform Tabelului 1, dacă toxicitatea revine la gradul 1 sau la nivelul inițial și dacă beneficiul potențial depășește riscurile.</p>

¹Clasificare conform criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național al Cancerului, versiunea 5.0 (NCI CTCAE v5).

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2).

Tratamentul cu FRUZAQLA nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece FRUZAQLA nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste.

Copii și adolescenți

FRUZAQLA nu prezintă o utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de neoplasm colorectal metastatic.

Mod de administrare

FRUZAQLA este administrat pe cale orală.

Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente și trebuie înghițite întregi.

Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, deoarece nu se cunosc efectele potențiale ale acestor modificări.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială, inclusiv criza hipertensivă, s-a raportat la pacienții tratați cu fruquintinib (vezi pct. 4.8). Hipertensiunea arterială preexistentă trebuie monitorizată și controlată în mod adecvat în conformitate cu practicile medicale standard înainte de începerea tratamentului cu fruquintinib.

Hipertensiunea arterială trebuie tratată medical cu medicamente antihipertensive și ajustarea dozei de fruquintinib, dacă este necesar (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu fruquintinib trebuie întrerupt definitiv în cazul hipertensiunii arteriale care nu poate fi controlată cu tratament antihipertensiv sau la pacienții cu criză hipertensivă.

Evenimente hemoragice

S-au raportat evenimente hemoragice la pacienții tratați cu fruquintinib, inclusiv evenimente la nivelul tractului gastrointestinal (GI) (vezi pct. 4.8). S-au raportat evenimente hemoragice grave și uneori cu evoluție letală la pacienți după tratamentul cu fruquintinib.

Profilurile hematologice și de coagulare trebuie monitorizate în conformitate cu practicile medicale standard la pacienții cu risc de hemoragie, inclusiv la cei tratați cu anticoagulante sau cu alte medicamente concomitente care cresc riscul de hemoragie. În caz de hemoragie severă care necesită intervenție medicală imediată, tratamentul cu fruquintinib trebuie întrerupt definitiv (vezi pct. 4.2).

Perforație gastrointestinală

S-au raportat evenimente de perforație GI, inclusiv evenimente cu evoluție letală, la pacienții tratați cu fruquintinib (vezi pct. 4.8).

Simptomele de perforație gastrointestinală trebuie monitorizate cu regularitate în timpul tratamentului cu fruquintinib.

Tratamentul cu fruquintinib trebuie întrerupt definitiv la pacienții care dezvoltă perforație gastrointestinală.

Proteinurie

Au apărut evenimente de proteinurie la pacienții tratați cu fruquintinib.

Proteinuria trebuie monitorizată înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului cu fruquintinib, în conformitate cu practicile medicale standard. Dacă, în bandeleta urinară, se detectează o valoare a proteinuriei ≥ 2 g/24 de ore, pot fi necesare întreruperi ale dozei, ajustări sau oprirea tratamentului. Tratamentul cu fruquintinib trebuie întrerupt definitiv la pacienții care dezvoltă sindrom nefrotic (vezi pct. 4.2).

Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (EPP)

EPP este cea mai frecvent raportată reacție adversă dermatologică (vezi pct. 4.8).

Dacă sunt detectate reacții cutanate de grad ≥ 2 , pot fi necesare întreruperi sau ajustări ale tratamentului ori oprirea acestuia (vezi pct. 4.2).

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

SEPR a fost raportat la 1 pacient (0,1%) tratat cu fruquintinib în studiile clinice (vezi și pct. 4.8). SEPR este o tulburare neurologică rară care se poate prezenta cu simptome precum cefalee, convulsii, letargie, confuzie, alterarea funcției mentale, orbire și alte tulburări de vedere sau neurologice, în asociere sau fără asociere cu hipertensiune arterială. Un diagnostic de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferință prin rezonanță magnetică (IRM). La pacienții care dezvoltă SEPR, se recomandă întreruperea tratamentului cu fruquintinib, împreună cu controlul hipertensiunii arteriale și tratamentul medical de susținere al altor simptome.

Afectarea vindecării plăgilor

S-a raportat afectarea vindecării plăgilor la 1 pacient (0,1%) tratat cu fruquintinib în studiile clinice.

Pacienților li se recomandă să întrerupă tratamentul cu fruquintinib timp de cel puțin 2 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală. Tratamentul cu fruquintinib nu trebuie reluat timp de cel puțin 2 săptămâni după intervenția chirurgicală, conform indicațiilor clinice, atunci când există dovezi de vindecare adecvată a plăgilor.

Evenimente tromboembolice arteriale și venoase

Este recomandat să se evite începerea tratamentului cu fruquintinib la pacienții cu istoric de evenimente tromboembolice (inclusiv tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) în ultimele 6 luni sau dacă au suferit AVC și/sau atac ischemic tranzitoriu în ultimele 12 luni. Dacă se suspectează tromboza arterială, tratamentul cu fruquintinib trebuie întrerupt imediat.

Excipienți

Capsulele de fruquintinib 1 mg conțin tartrazină (E102) și colorant galben amurg FCF (E110), care pot provoca reacții alergice.

Capsulele de fruquintinib 5 mg conțin colorant roșu allura AC (E129), care poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii fruquintinib

Inductori ai CYP3A

Administrarea concomitentă de fruquintinib cu rifampicină (un inductor puternic al CYP3A) la o doză de 600 mg o dată pe zi a scăzut ASC_{inf} a fruquintinib cu 65% și a scăzut C_{max} cu 12%. Trebuie evitată utilizarea concomitentă de fruquintinib cu inductori puternici și moderați ai CYP3A.

Inhibitori ai CYP3A

Administrarea concomitentă de fruquintinib cu itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A) la o doză de 200 mg de două ori pe zi, nu a cauzat modificări semnificative din punct de vedere clinic în aria sub curba variației în timp a concentrației (ASC) și C_{max} pentru fruquintinib. Nu este necesară ajustarea dozei de fruquintinib în timpul utilizării concomitente cu inhibitori ai CYP3A.

Agenți de scădere a nivelului de acid gastric

Administrarea concomitentă de fruquintinib cu rabeprazol (un inhibitor al pompei de protoni) la o doză de 40 mg o dată pe zi nu a cauzat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale ASC pentru fruquintinib. Nu este necesară ajustarea dozei de fruquintinib în timpul utilizării concomitente cu agenți de scădere a nivelului de acid gastric.

Efectul fruquintinib asupra farmacocineticii altor medicamente

Medicamente care sunt substraturi ale glicoproteinei P (gp-P)

Administrarea concomitentă a unei doze unice de dabigatran etexilat 150 mg (un substrat al gp-P) cu o doză unică de fruquintinib 5 mg a scăzut ASC a dabigatranului cu 9%. Nu se recomandă ajustarea dozei pentru substraturile gp-P în timpul utilizării concomitente cu fruquintinib.

Medicamente care sunt substraturi ale proteinei de rezistență în cancerul de sân (BCRP)

Administrarea concomitentă a unei doze unice de rosuvastatină 10 mg (un substrat al BCRP) cu o doză unică de fruquintinib 5 mg a scăzut ASC la rosuvastatină cu 19%. Nu se recomandă ajustarea dozei pentru substraturile BCRP în timpul utilizării concomitente cu fruquintinib.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeilor aflate la vârsta fertilă li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de fruquintinib.

Sarcina

Nu sunt date clinice disponibile cu privire la utilizarea fruquintinib la femeile gravide.

Pe baza mecanismului său de acțiune, fruquintinib are potențialul de a provoca leziuni fetale. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv malformații fetale (vezi pct. 5.3). FRUZAQLA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu fruquintinib.

Dacă fruquintinib este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului, pacienta trebuie să fie informată cu privire la potențialul pericol pentru făt.

Alăptarea

Nu s-a stabilit dacă fruquintinib poate fi utilizat în siguranță în timpul alăptării. Nu se cunoaște dacă fruquintinib sau metabolizii acestuia se excretă în laptele uman. Datele provenite din studiile la animale cu privire la excretarea fruquintinib în laptele animalelor sunt inexistente. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuții/sugarii alăptați.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt date disponibile privind efectele fruquintinib asupra fertilității la om. Rezultatele studiilor efectuate la animale indică faptul că fruquintinib poate afecta fertilitatea masculină și feminină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fruquintinib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Poate apărea oboseală în urma administrării de fruquintinib (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt hipertensiunea arterială (49,3%), anorexia (35,6%), proteinuria (35,5%), EPP (34,6%), hipotiroidismul (32,4%), disfonia (28,6%), diareea (26,3%) și astenia (24,5%).

Cele mai frecvente reacții adverse de grad ≥ 3 sunt hipertensiunea arterială (19,1%) și EPP (8,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt hemoragia gastrointestinală (1,5%), pneumonia (1,5%), hipertensiunea arterială (1,5%) și perforația gastrointestinală (1,3%).

Frecvența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse este de 7,6%. Cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea tratamentului este proteinuria (1,6%).

Frecvența reducerii dozei din cauza reacțiilor adverse este de 20,5%. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la reducerea dozei sunt EPP (6,4%), hipertensiunea arterială (3,7%) și proteinuria (3,4%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe datele cumulate din studiile clinice efectuate la 911 pacienți cu CRCm tratat anterior. Pacienții au fost expuși la cel puțin 1 doză (5 mg) de fruquintinib în monoterapie (5 mg o dată pe zi, 3 săptămâni de tratament/1 săptămână pauză) pe parcursul unei perioade medii de 3,68 luni.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice sau în urma utilizării fruquintinib după punerea pe piață sunt enumerate în Tabelul 3, pe aparate, sisteme și organe MedDRA și în funcție de frecvență. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe în funcție de frecvență, cele mai

frecvente reacții fiind menționate primele. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse raportate la pacienți cu CRCm tratați cu fruquintinib (N = 911)

Aparate, sisteme și organe	Categorie de frecvență	Reacții adverse Toate gradele
Infecții și infestări	Frecvente	Pneumonie Infecția căilor respiratorii superioare ¹ Infecții bacteriene ²
	Foarte frecvente	Trombocitopenie ³
Tulburări hematologice și limfatic	Frecvente	Leucopenie ⁴ Neutropenie ⁵
	Foarte frecvente	Hipotiroidism ⁶
Tulburări endocrine	Foarte frecvente	Anorexie ⁷
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipokaliemie
	Foarte frecvente	Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă*
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială ⁸
	Cu frecvență necunoscută	Disecție aortică [†]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Disfonie ⁹
	Frecvente	Epistaxis Dureri de gât ¹⁰
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diareea Stomatită ¹¹
	Frecvente	Hemoragie gastrointestinală ¹² Perforație gastrointestinală ¹³ Creșterea enzimelor pancreatice ¹⁴ Durere bucală ¹⁵
	Mai puțin frecvente	Pancreatită ¹⁶
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Valoare crescută a aspartat aminotransferazei Valoare crescută a bilirubinei totale ¹⁷ Valoare crescută a alanin aminotransferazei
	Mai puțin frecvente	Colecistită ¹⁸
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară
	Frecvente	Erupție cutanată ¹⁹
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Disconfort musculo-scheletic ²⁰ Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Proteinurie ²¹
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie Fatigabilitate
	Frecvente	Inflamație a mucoaselor
	Mai puțin frecvente	Afectarea vindecării plăgilor*, ²²

Datele privind siguranța se bazează pe toți pacienții cu CRCm cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză (5 mg) de fruquintinib în monoterapie (5 mg o dată pe zi, 3 săptămâni de tratament/1 săptămână pauză) în următoarele studii cumulate:

2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 inclusiv cohorta inițială japoneză privind siguranța, în regim deschis; 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Raportat în studiile clinice și după punerea pe piață.

[†]Raportat după punerea pe piață.

Următorii termeni reprezintă mai degrabă un grup de evenimente conexe care descriu o afecțiune medicală decât un singur eveniment:

¹Infecția căilor respiratorii superioare include nazofaringita, faringita, infecția căilor respiratorii superioare

- ²Infecțiile bacteriene includ bacteriuria asimptomatică, infecția bacteriană, bacteriuria, celulita infecțioasă, colita cu clostridium difficile, infecția cu clostridium difficile, sepsis enterobacter, infecția tractului urinar cu escherichia, foliculita, furunculul, paronichia, faringita streptococică, bacteriemia streptococică, infecția bacteriană a tractului urinar, infecția stafilococică a tractului urinar
- ³Trombocitopenia include scăderea numărului de trombocite, trombocitopenia
- ⁴Leucopenia include leucopenia, scăderea numărului de leucocite din sânge
- ⁵Neutropenia include neutropenia, scăderea numărului de neutrofile
- ⁶Hipotiroidismul include creșterea nivelului de hormoni de stimulare a tiroidei în sânge, hipotiroidismul
- ⁷Anorexia include scăderea apetitului, pierderea în greutate
- ⁸Hipertensiunea arterială include tensiunea arterială diastolică crescută, tensiunea arterială crescută, hipertensiunea arterială diastolică, hipertensiunea arterială, criza hipertensivă
- ⁹Disfonia include afonia, disfonia
- ¹⁰Durerile de gât includ disconfortul laringian, durerea laringiană, disconfortul orofaringian, durerea orofaringiană
- ¹¹Stomatita include ulcerul aftos, ulcerația gingivală, ulcerația bucală, stomatita, ulcerația limbii
- ¹²Hemoragia gastrointestinală include hemoragia anală, hemoragia anastomotică, hemoragia gastrică, hemoragia gastrointestinală, hematochezia, hemoragia hemoroidală, hemoragia intestinală, hemoragia gastrointestinală inferioară, hemoragia rectală, hemoragia gastrointestinală superioară
- ¹³Perforația gastrointestinală include perforația gastrică, perforația ulcerului gastric, perforația gastrointestinală, perforația intestinală, perforația intestinului gros, perforația rectală, perforația intestinului subțire
- ¹⁴Creșterea enzimelor pancreatice include creșterea amilazei, hiperamilazemia, hiperlipasemia, creșterea lipazei
- ¹⁵Durerea bucală include durerea gingivală, durerea bucală, durerea de dinți
- ¹⁶Pancreatita include pancreatita, pancreatita acută
- ¹⁷Valoarea crescută a bilirubinei totale include creșterea bilirubinei conjugate, creșterea bilirubinei din sânge, creșterea bilirubinei neconjugate, hiperbilirubinemia, icterul, icterul colestatic
- ¹⁸Colecistita include, colecistita, colecistita acută, colecistita cu agenți patogeni
- ¹⁹Erupția cutanată include erupția cutanată, erupția cutanată eritematoasă, erupția cutanată maculară, erupția cutanată maculo-papulară, erupția cutanată papulară, erupția cutanată pruriginoasă
- ²⁰Disconfortul musculo-scheletic include durerile osoase, spasmele musculare, durerile musculo-scheletice toracice, durerile musculo-scheletice, durerile de gât, durerile de la nivelul extremităților
- ²¹Proteinuria include albuminuria, prezența proteinelor în urină, proteinuria
- ²²Afectarea vindecării plăgilor include afectarea vindecării, plăgi dehiscente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele pentru următoarele reacții adverse selectate se bazează pe pacienții cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză (5 mg) de fruquintinib (5 mg o dată pe zi, 3 săptămâni de tratament/1 săptămână pauză) în cadrul a trei studii randomizate, controlate cu placebo (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Instrucțiunile de gestionare a acestor reacții adverse sunt descrise la pct. 4.4.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost raportată la 47,4% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib. Aproximativ jumătate dintre aceste evenimente au apărut în primele 2 săptămâni de la inițierea tratamentului cu fruquintinib. S-au raportat evenimente de hipertensiune arterială de grad ≥ 3 la 18,4% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib. Mediana timpului până la debut la pacienții tratați cu fruquintinib a fost de 15 zile (interval: 1 zi până la 7,6 luni). Trei pacienți (0,4%) tratați cu fruquintinib au prezentat o criză hipertensivă. Pacienții și-au revenit în cazul majorității evenimentelor sau acestea s-au remis în urma întreruperii sau a reducerii dozei, care a avut loc la 3,1% și, respectiv, 3,7% dintre pacienți. La 0,5% dintre pacienți, hipertensiunea a dus la întreruperea definitivă a tratamentului.

Evenimente hemoragice

Evenimentele hemoragice au fost raportate la 26,5% dintre pacienții din brațul cu fruquintinib și la 14,6% din brațul de tratament cu placebo. Majoritatea evenimentelor hemoragice la pacienții tratați cu fruquintinib au fost ușoare până la moderate (incidența evenimentelor hemoragice de grad ≥ 3 a fost de 2,0% la fruquintinib). Mediana timpului până la debut la pacienții tratați cu fruquintinib a fost de 23 zile (interval: 1 zi până la 9,8 luni). S-au raportat evenimente hemoragice cu evoluție letală la 0,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib. Incidența evenimentelor hemoragice care au condus la întreruperea dozei a fost de 1,2%. Cele mai frecvente reacții hemoragice au fost hemoragia gastrointestinală (7%) și epistaxisul (5,6%). Cel mai frecvent raportat eveniment hemoragic grav a fost

hemoragia gastrointestinală, la 1,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib, comparativ cu 0,5% din brațul de tratament cu placebo.

Perforație gastrointestinală (GI)

Evenimentele de perforație gastrointestinală au fost raportate la 1,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib. Perforația gastrointestinală cu evoluție letală a fost raportată la 0,1% dintre pacienții tratați cu fruquintinib. Cel mai frecvent eveniment de perforație GI a fost perforația intestinală (0,8%). Incidența evenimentelor de perforație GI care au dus la întreruperea dozei a fost de 1,0%.

Proteinurie

Proteinuria a fost raportată la 32,9% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib. Majoritatea evenimentelor de proteinurie la pacienții tratați cu fruquintinib au fost ușoare până la moderate (incidența evenimentelor de proteinurie de grad ≥ 3 a fost de 2,8% în brațul de tratament cu fruquintinib). Mediana timpului până la debut la pacienții tratați cu fruquintinib a fost de 28 zile (interval: 6 zile până la 1,3 ani). Pacienții și-au revenit în cazul majorității evenimentelor sau acestea s-au remis în urma întreruperii sau a reducerii dozei. La 1,8% dintre pacienții tratați cu fruquintinib, proteinuria a dus la întreruperea definitivă a tratamentului.

Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (EPP)

Sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară a fost raportat la 32,7% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib. Incidența EPP de grad ≥ 3 în brațul de tratament cu fruquintinib a fost de 8,5%. Mediana timpului până la debut la pacienții tratați cu fruquintinib a fost de 20 zile (interval: 1 zi până la 7,4 luni). Pacienții și-au revenit în cazul majorității evenimentelor sau acestea s-au remis în urma întreruperii sau a reducerii dozei, care a avut loc la 6,4% și, respectiv, 6,3% dintre pacienți. La 0,5% dintre pacienții tratați pentru EPP, acesta a dus la întreruperea definitivă a tratamentului.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

Un caz (0,1%) de SEPR (grad 4) a fost raportat la pacienții care au primit fruquintinib în monoterapie în studiile clinice. SEPR a fost raportat, de asemenea, după punerea pe piață. Toate evenimentele de SEPR s-au remis după întreruperea tratamentului și a dozei.

Hipotiroidism

Hipotiroidismul a fost raportat la 31,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib. Incidența disfuncției tiroidiene de grad ≥ 3 în brațul de tratament cu fruquintinib a fost scăzută (0,3%). Mediana timpului până la debut la pacienții tratați cu fruquintinib a fost de 56 zile (interval: 18 zile până la 1,4 ani). Niciun eveniment nu a dus la reducerea sau întreruperea dozei.

Infecții

Au fost raportate infecții la 23,4% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib și la 13,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu placebo. Majoritatea evenimentelor infecțioase la pacienții tratați cu fruquintinib au fost de severitate ușoară până la moderată (incidența infecțiilor de grad ≥ 3 a fost de 6% în brațul de tratament cu fruquintinib). Infecții severe au fost raportate la 4,1% dintre pacienți și evenimentele infecțioase cu evoluție letală au fost raportate la 1,0% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib. Incidența infecțiilor care au dus la întreruperea tratamentului a fost de 0,9%. Cea mai frecventă reacție infecțioasă a fost infecția tractului respirator superior (5,0%). Cel mai frecvent raportată infecție severă a fost pneumonia (1,4%).

Valori anormale ale testelor funcției hepatice

Valorile anormale ale testelor funcției hepatice au fost raportate la 36,4% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib și la 23,5% în brațul de tratament cu placebo. Majoritatea tulburărilor hepatobiliare la pacienții tratați cu fruquintinib au fost de severitate ușoară până la moderată (incidența valorilor anormale de grad ≥ 3 ale testelor funcției hepatice a fost de 8,8% în brațul de tratament cu fruquintinib). Cele mai frecvente evenimente cu valori anormale ale testelor funcției hepatice au fost creșterea AST (18,1%), creșterea bilirubinei totale (18,3%) și creșterea ALT (15,5%). Mediana timpului până la debut la pacienții tratați cu fruquintinib a fost de 28 de zile (interval: 4 zile până la 12 luni). Valori anormale severe ale testelor funcției hepatice au fost raportate la 2,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib și valorile anormale fatale ale testelor funcției hepatice au fost raportate la 0,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu fruquintinib. Valorile anormale ale testelor funcției hepatice au dus la întreruperea și reducerea dozei la 4,6%, respectiv la 2,0% dintre pacienți și la întreruperea definitivă a tratamentului la 1,5% dintre pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cea mai ridicată doză de fruquintinib studiată în studiile clinice a fost de 6 mg pe zi. Efectele supradozajului cu fruquintinib sunt necunoscute și nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu fruquintinib. În caz de supradozaj, întrerupeți tratamentul cu fruquintinib, luați măsuri generale de susținere și monitorizați până la stabilizarea clinică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitori de tirozin-kinază receptorului factorului de creștere al endoteliului vascular (VEGFR), codul ATC: L01EK04

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Fruquintinib este un inhibitor selectiv de tirozin-kinază al VEGFR 1, 2 și 3, cu efecte antitumorale rezultate din suprimarea angiogenezei tumorale.

Electrofiziologie cardiacă

Nu s-a observat nicio prelungire a intervalului QT corectat în funcție de frecvența cardiacă (QTc) (> 10 milisecunde) la doza recomandată de fruquintinib. O analiză a QT în funcție de concentrație (N = 205) nu a evidențiat nicio dovadă a unei asocieri între concentrațiile plasmatiche de fruquintinib și modificările intervalului QTc față de momentul inițial.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța fruquintinib plus cel mai bun tratament de susținere (BSC – best supportive care) au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază 3 randomizat, controlat cu placebo, în regim dublu-orb (FRESCO-2) la pacienți cu CRCm tratat anterior cu chimioterapie pe bază de oxaliplatină sau irinotecan, dar fără a se limita la acestea. Eficacitatea clinică a fruquintinib în cadrul studiului FRESCO-2 este descrisă mai jos.

Studiul FRESCO-2

Eficacitatea clinică și siguranța fruquintinib au fost evaluate în cadrul unui studiu global de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, (FRESCO-2) la 691 de pacienți cu CRCm care au fost tratați anterior cu terapii standard aprobate, inclusiv chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan; o terapie biologică anti-VEGF; o terapie anti-EGFR dacă este de tip RAS sălbatic, și care au progresat la trifluridină/tipiracil și/sau regorafenib sau au avut intoleranță la acestea. S-a considerat că pacienții sunt intoleranți la trifluridină/tipiracil sau la regorafenib dacă li s-a administrat cel puțin 1 doză din oricare dintre agenți, iar tratamentul a fost întrerupt din alte motive decât progresia bolii. Pacienții cu tumori MSI-H sau dMMR au fost tratați anterior cu inhibitori ai punctelor de control imunitar, iar pacienții cu tumori mutante BRAF V600E au fost tratați anterior cu un inhibitor BRAF, dacă acesta era aprobat și disponibil în țara sau regiunea respectivă a pacienților. Randomizarea a fost stratificată în funcție de terapia anterioară (trifluridină/tipiracil față de regorafenib față de ambele trifluridină/tipiracil și regorafenib), statutul RAS (tip sălbatic față de tip mutant) și durata bolii metastatice (≤ 18 luni față de > 18 luni).

Au fost excluși pacienții cu un status de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , fracție ventriculară stângă $\leq 50\%$, tensiune arterială sistolică > 140 mmHg sau tensiune arterială diastolică > 90 mmHg, proteine în urină ≥ 1 g/24 h sau greutate corporală < 40 kg. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală (SG). Principala criteriu secundar de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP; astfel cum a fost evaluată de către investigator cu ajutorul Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST), versiunea 1.1), iar alte criterii secundare de evaluare au inclus rata de control al bolii.

În total, 691 de pacienți au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra fruquintinib 5 mg pe cale orală o dată pe zi (N = 461) plus BSC sau placebo pe cale orală o dată pe zi (N = 230) plus BSC (denumite în continuare fruquintinib și, respectiv, placebo), timp de 21 de zile de terapie, urmate de 7 zile de întrerupere a terapiei, într-un ciclu de tratament de 28 de zile.

La cei 691 pacienți randomizați, vârsta medie a fost de 64 de ani (interval: 25 până la 86 de ani), 47% având vârsta ≥ 65 de ani. 55,7% dintre pacienți au fost de sex masculin, 80,9% au fost caucazieni și au avut starea de performanță ECOG de 0 (43,1%) sau 1 (56,9%). Tumora de tip RAS sălbatic a fost raportată la 36,9% dintre pacienți la intrarea în studiu. Mediana duratei bolii metastatice a fost de 39 luni (interval: 6 luni până la 16,1 ani). Mediana numărului de linii anterioare de tratament pentru boala metastatică a fost de 4 (interval: 2 până la 16).

Pe lângă tratamentul cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, 96,4% dintre pacienți au primit anterior un tratament anti-VEGF, 38,8% au primit anterior un tratament anti-EGFR, 52,2% au primit trifluridină/tipiracil și 8,4% au primit regorafenib, iar 39,4% au primit atât trifluridină/tipiracil, cât și regorafenib, 4,6% au primit imunoterapie și 2,3% au primit un inhibitor BRAF.

În Studiul FRESCO-2, adăugarea de fruquintinib la BSC a dus la o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG și a SFP în comparație cu placebo plus BSC (vezi Tabelul 4 și Figura 1).

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea din studiul FRESCO-2

Criteriu final de evaluare	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
SG		
Mediană în luni (ÎI 95%)	7,4 (6,7, 8,2)	4,8 (4,0, 5,8)
Risc relativ ¹ (ÎI 95%)	0,66 (0,55, 0,80)	
Valoare p ²	$< 0,001$	
SFP³		
Mediană în luni (ÎI 95%)	3,7 (3,5, 3,8)	1,8 (1,8, 1,9)
Risc relativ ¹ (ÎI 95%)	0,32 (0,27-0,39)	
Valoare p ²	$< 0,001$	

Abrevieri: Î = interval de încredere; RR = risc relativ; N = număr de pacienți; SG = supraviețuire globală; SFP = supraviețuire fără progresia bolii

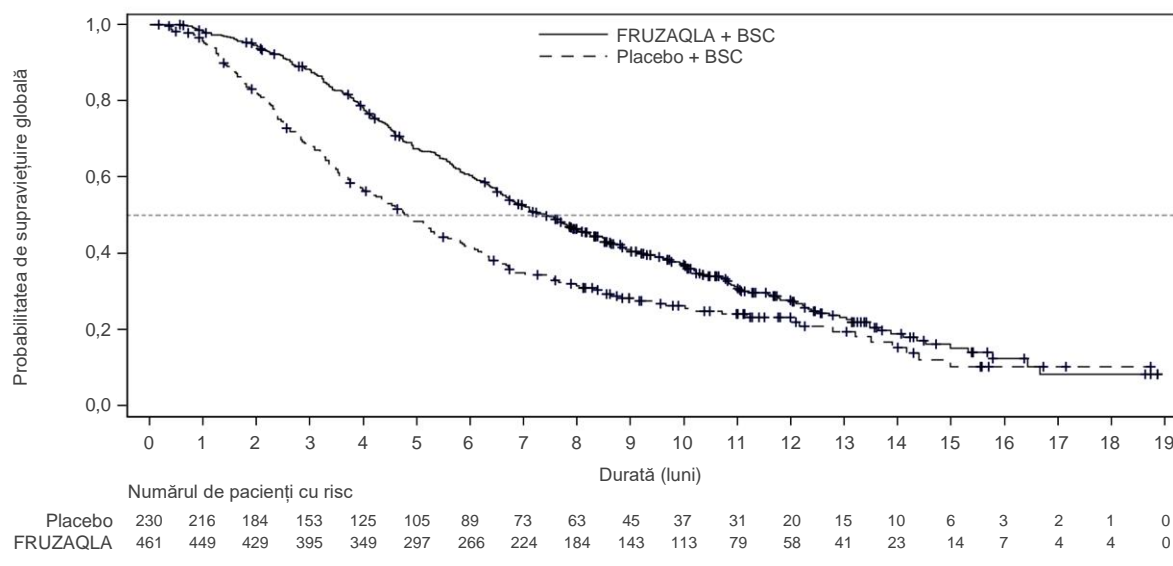
Valorile medii ale SG și SFP au fost calculate prin metoda Kaplan-Meier.

¹RR și Î 95% au fost estimate cu ajutorul modelului stratificat de riscuri proporționale al lui Cox (ținând cont de factorii de stratificare), în care brațul de tratament este singura covariabilă din model.

²Valoarea p (bilaterală) a fost calculată cu ajutorul testului log-rank stratificat pentru a ține cont de factorii de stratificare.

³Evaluat de către investigator folosind RECIST, versiunea 1.1

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală în studiul FRESCO-2



Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu FRUZAQLA la toate subgrupele de copii și adolescenți în neoplasmul colorectal metastatic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală de fruquintinib, timpul mediu pentru atingerea concentrației plasmatiche maxime de fruquintinib (T_{max}) a fost de aproximativ 2 ore. Fruquintinib a prezentat o a doua absorbție maximă la aproximativ 24 de ore după administrarea medicamentului. În urma administrării repetate o dată pe zi, expunerea la fruquintinib (C_{max} și ASC_{0-24h}) a crescut într-o manieră proporțională cu doza în intervalul de doze de la 1 până la 6 mg (de 0,2 până la 1,2 ori doza recomandată). În urma administrării de fruquintinib 5 mg o dată pe zi timp de 21 de zile cu 7 zile de pauză în fiecare ciclu de 28 de zile la pacienți cu tumori solide avansate, starea de echilibru a fruquintinib a fost atinsă după 14 zile, iar acumularea medie bazată pe ASC_{0-24h} a fost de 4 ori mai mare decât în cazul unei doze unice. La doza recomandată de 5 mg de fruquintinib, media geometrică (%CV) C_{max} și ASC_{0-24h} pentru fruquintinib la starea de echilibru au fost de 300 ng/ml (28%) și, respectiv, de 5 880 ng*h/ml (29%).

Efectul alimentelor

Comparativ cu starea de repaus alimentar, o masă bogată în grăsimi nu a avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii fruquintinib la pacienții sănătoși. Fruquintinib poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al fruquintinib este de aproximativ 48,5 l. Legarea fruquintinib de proteinele plasmatică este de aproximativ 95% *in vitro* și, în principal, se leagă de albumina serică umană.

Metabolizare

Fruquintinib este metabolizat de mai multe enzime, inclusiv de CYP450 (subfamiliile CYP3A și CYP2C) și sisteme enzimatică non-CYP450. Studiul *in vivo* privind metabolismul și bilanțul masic al fruquintinib marcat cu [14C] a evidențiat că fruquintinib există, în principal, în plasma umană în forma sa nemodificată, reprezentând aproximativ 72% din expunerea totală în plasmă, iar metabolitul N-demetil al fruquintinib mediat de CYP3A4 reprezintă aproximativ 17% din expunerea totală în plasmă. Alte căi metabolice includ monooxidarea în mai multe locuri, inelul O-demetilare, N-demetilare, O-dequinazolin și hidroliza amidelor. Metaboliții de fază II sunt, în principal, conjugate de acid glucuronic și acid sulfuric ale produselor de fază I.

Studii in vitro

Enzimele citocromului P450

CYP3A4 a fost principala enzimă dintre izoformele CYP implicate în metabolismul fruquintinib cu contribuții minore ale CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19. Fruquintinib nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A sau un inductor al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A la concentrații relevante din punct de vedere terapeutic.

Sisteme de transport

Fruquintinib nu este un substrat al glicoproteinei P (gp-P), al proteinei de transport al anionilor organici (OATP)1B1 sau OATP1B3. Fruquintinib a inhibat glicoproteina P (P gp) și proteina rezistentă la cancerul de sân (BCRP) într-o manieră dependentă de doză *in vitro* și a demonstrat solubilitatea în apă dependentă de pH.

Fruquintinib nu este un inhibitor al OATP1B1, OATP1B3, al transportorului de anioni organici (OAT)1, OAT3, al transportorului de cationi organici (OCT)2, al proteinei de extrudare a mai multor medicamente și a toxinelor (MATE)1 sau MATE2-K la concentrații relevante din punct de vedere terapeutic.

Eliminare

Clearance-ul aparent (CL/F) al fruquintinib este de 14,8 ml/minut la starea de echilibru după administrarea o dată pe zi la pacienții cu tumori solide avansate. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al fruquintinib este de aproximativ 42 de ore.

După administrarea unei singure doze de 5 mg de fruquintinib radiomarcate la subiecți sănătoși, aproximativ 60% din doză a fost recuperată în urină (aproximativ 0,5% ca fruquintinib nemodificat) și aproximativ 30% din doza administrată a fost recuperată în fecale (5% din doză ca fruquintinib nemodificat).

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, insuficiența renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei (CrCL) 30 până la 89 ml/minut) nu a avut un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii fruquintinib. Într-un studiu farmacocinetic, ASC_{0-inf} și C_{max} fruquintinib au fost similare la subiecții cu insuficiență renală moderată (CrCL 30-59 ml/min, N = 8) sau severă (CrCL 15-29 ml/minut, N = 8) în comparație cu subiecții cu funcție renală normală (CrCL \geq 90 ml/minut, N = 8).

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica fruquintinib între pacienții cu funcție hepatică normală și pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală \leq LSVN cu AST mai mare decât LSVN sau bilirubină totală > 1 până la 1,5 ori LSVN cu orice AST), pe baza analizelor de farmacocinetică populațională. Pe baza unui studiu farmacocinetic dedicat privind insuficiența hepatică, în urma administrării unei doze orale unice de 2 mg de fruquintinib, nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește ASC normalizată în funcție de doză a fruquintinib la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

Vârstă, greutate corporală, sex sau rasă

Analizele de farmacocinetică populațională au evidențiat că vârsta (18 până la 82 de ani), greutatea corporală (48 până la 108 kg), sexul sau rasa nu au avut niciun impact relevant clinic asupra farmacocineticii fruquintinib.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice în ceea ce privește fruquintinib la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea după doze repetate și pentru reproducere, toxicitatea a fost observată la concentrații plasmatice medii de fruquintinib sub concentrațiile terapeutice așteptate la om.

Toxicitate după doze repetate

În studiile privind toxicitatea la animale la doze repetate, principalele efecte asupra organelor țintă au fost identificate în tractul gastrointestinal, sistemul hepatobiliar, sistemul imunitar, sistemul osos (femur și dinți), rinichi, sistemul hematopoietic și glanda suprarenală și par a fi legate de farmacologia inhibării VEGFR și/sau a întreruperii căii de semnalizare a VEGF. Toate constatările au fost reversibile după 4 săptămâni fără tratament, în afară de sistemul osos (dinți rupți/pierduți).

Afectarea fertilității

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan, indicii funcției de reproducere a masculilor și a femelelor au scăzut la expuneri de aproximativ 3,2 și, respectiv, de 0,8 ori față de ASC umană. În același studiu au fost observate creșteri dependente de doză în pierderea dinaintea implantării.

Toxicitate pentru reproducere

Într-un studiu privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolani, s-au observat efecte embriotoxice și teratogene la niveluri de expunere subclinice în absența toxicității materne excesive, constând în malformații externe fetale, viscerale și scheletice. Malformațiile au afectat în primul rând capul, coada, limba, vasele de sânge, inima, timusul și scheletul în curs de dezvoltare (în special vertebrele).

Genotoxicitatea

Nu s-au observat dovezi de genotoxicitate în studiile *in vitro* și *in vivo*.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenicitatea cu fruquintinib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon de porumb
Celuloză, microcristalină (E460)
Talc (E553b)

Învelișul capsulei (numai capsulele de 1 mg)

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Tartrazină (E102)
Colorant galben amurg FCF (E110)

Învelișul capsulei (numai capsulele de 5 mg)

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Colorant roșu allura AC (E129)
Colorant albastru briliant FCF (E133)

Cerneală pentru inscripționare

Șelac (E904)
Propilenglicol (E1520)
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
A se păstra flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) (45 ml) cu sistem de închidere din polipropilenă (PP) cu protecție securizată pentru copii și un cartuș cu desicant PEÎD care conține silicagel. Desicantul trebuie păstrat în interiorul flaconului.

Fiecare flacon conține 21 de capsule. Fiecare flacon este ambalat într-o cutie de carton.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 iunie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU CAPSULE DE 1 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FRUZAQLA 1 mg capsule
fruqintinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține fruqintinib 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține tartrazină (E102) și colorant galben amurg FCF (E110).
A se consulta prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A nu se îndepărta desicantul din flacon.
A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
A se păstra flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1827/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

FRUZAQLA 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ PENTRU FLACON CU CAPSULE DE 1 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FRUZAQLA 1 mg capsule
fruqintinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține fruqintinib 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține tartrazină (E102) și colorant galben amurg FCF (E110).
A se consulta prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A nu se îndepărta desiccantul din flacon.
A nu se înghiți desiccantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
A se păstra flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1827/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU CAPSULE DE 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FRUZAQLA 5 mg capsule
fruqintinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține fruqintinib 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține colorant roșu allura AC (E129).
A se consulta prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A nu se îndepărta desicantul din flacon.
A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
A se păstra flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1827/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

FRUZAQLA 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ PENTRU FLACON CU CAPSULE DE 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FRUZAQLA 5 mg capsule
fruqintinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține fruqintinib 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține colorant roșu allura AC (E129).
A se consulta prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A nu se îndepărta desicantul din flacon.
A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
A se păstra flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1827/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

FRUZAQLA 1 mg capsule FRUZAQLA 5 mg capsule fruquintinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este FRUZAQLA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați FRUZAQLA
3. Cum să luați FRUZAQLA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează FRUZAQLA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este FRUZAQLA și pentru ce se utilizează

FRUZAQLA conține substanța activă fruquintinib, un tip de medicament împotriva cancerului numit inhibitor de kinază.

FRUZAQLA este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu cancer de colon sau rect (cancer colorectal) care s-a răspândit în alte părți ale organismului (metastatic). Se utilizează atunci când alte tratamente nu au funcționat sau când alte tratamente nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

Cum funcționează FRUZAQLA

Pentru a se dezvolta, celulele canceroase au nevoie de vase de sânge noi. FRUZAQLA oprește tumorile să dezvolte noi vase de sânge și, prin urmare, încetinește creșterea și răspândirea cancerului.

Dacă aveți întrebări despre cum acționează acest medicament sau de ce vi s-a prescris acest medicament, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați FRUZAQLA

Nu luați FRUZAQLA

- dacă sunteți alergic la fruquintinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați FRUZAQLA sau oricând în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre afecțiunile următoare.

- **hipertensiune arterială.** Medicul dumneavoastră trebuie să se asigure că tensiunea arterială se află sub control înainte de a începe să luați și în timp ce luați acest medicament.
- orice **probleme de sângerare.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau dacă ați avut vreodată probleme de sângerare sau dacă luați warfarină, acenocumarol sau alte medicamente pentru subțierea sângelui pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge.
- **probleme severe cu stomacul și intestinul** cauzate de o gaură în peretele intestinal (cunoscută sub numele de perforație gastrointestinală). Dacă aveți probleme severe cu stomacul și intestinul, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **probleme cu rinichii** (indicată de prezența proteinelor în urină).
- orice **probleme ale pielii**, care pot include roșeață, durere, umflături sau bășici pe palmele mâinilor sau tălpile picioarelor.
- **dureri de cap grave și persistente, tulburări de vedere, convulsii sau stare mentală alterată** recente (cum ar fi confuzie, pierderea memoriei sau pierderea simțului de orientare). Dacă dumneavoastră observați sau dacă cei din jurul dumneavoastră observă oricare dintre aceste modificări, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- o rană nevindecată sau dacă ați avut recent sau urmează să aveți o procedură chirurgicală. FRUZAQLA poate afecta modul în care **vi se vindecă rănille.**
- **probleme recente cu cheaguri de sânge** în vene și artere (tipuri de vase de sânge), inclusiv accident vascular cerebral, atac de cord, embolie sau tromboză.

Medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente pentru a preveni complicațiile mai grave și pentru a vă reduce simptomele. Medicul dumneavoastră vă poate opri temporar următoarea doză de FRUZAQLA sau vă poate opri tratamentul cu FRUZAQLA.

Copii și adolescenți

FRUZAQLA nu este destinat utilizării la copii și adolescenți pentru tratarea cancerului de colon sau rect care s-a răspândit în alte părți ale corpului.

FRUZAQLA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați medicamente utilizate pentru tratarea tuberculozei sau a anumitor alte infecții, cum ar fi rifampicină.

Sarcina

FRUZAQLA nu a fost studiat la femeile gravide. Pe baza modului în care acționează, FRUZAQLA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar, deoarece poate vătăma copilul nenăscut. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscurile potențiale ale administrării acestui medicament în timpul sarcinii.

Contracepția la femei

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de FRUZAQLA. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai potrivită metodă contraceptivă pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Nu se cunoaște dacă FRUZAQLA trece în laptele matern și nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament și timp de cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de FRUZAQLA. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cel mai bun mod de a vă hrăni copilul în această perioadă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

FRUZAQLA are un efect minor asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este posibil să vă simțiți obosit după ce luați FRUZAQLA. Nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje dacă prezentați simptome care vă afectează capacitatea de concentrare și de reacție.

FRUZAQLA conține

Tartrazină (E102) și galben amurg FCF (E110) numai în capsule de 1 mg. Aceștia sunt coloranți, care pot provoca reacții alergice.

Roșu allura AC (E129) numai în capsule de 5 mg. Acesta este un colorant, care poate provoca reacții alergice.

3. Cum să luați FRUZAQLA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată

Doza recomandată este de 5 miligrame (mg) luată o dată pe zi, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, timp de 21 de zile, urmată de 7 zile de repaus (fără medicament). Acesta este 1 ciclu de tratament.

În funcție de modul în care răspundeți la tratament și de posibilele reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate cere să treceți la o doză mai mică sau să opriți temporar sau definitiv tratamentul.

Cum să luați FRUZAQLA

- Luați FRUZAQLA cu sau fără alimente.
- Înghițiți capsula întreagă cu apă sau cu o altă băutură.
- Nu mestecați, dizolvați sau deschideți capsulele, deoarece nu se cunosc efectele potențiale de a nu lua capsulele întregi.
- Dacă aveți sau credeți că ați putea avea dificultăți la înghițirea capsulelor întregi, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul.

Cât timp să luați FRUZAQLA

Medicul dumneavoastră vă va examina în mod regulat. Veți continua să luați FRUZAQLA atât timp cât funcționează, iar reacțiile adverse sunt acceptabile.

Dacă luați mai mult FRUZAQLA decât trebuie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă ați luat mai mult decât doza prescrisă. Este posibil să aveți nevoie de îngrijiri medicale și medicul dumneavoastră vă poate spune să încetați să luați FRUZAQLA.

Dacă uitați să luați FRUZAQLA

Dacă sunt mai puțin de 12 ore până la următoarea doză, nu mai luați doza uitată și apoi luați-o pe următoarea, așa cum este planificat.

Dacă sunt mai mult de 12 ore până la următoarea doză, luați doza uitată și apoi luați-o pe următoarea așa cum este planificat.

Dacă ați vomitat după ce ați luat FRUZAQLA, nu luați o altă capsulă în locul acesteia. Continuați să luați doza următoare la ora obișnuită.

Înainte de a înceta tratamentul cu FRUZAQLA

Nu încetați să luați medicamentul decât dacă medicul dumneavoastră vă spune acest lucru. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea împreună cu acest medicament:

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Hipertensiune arterială

Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele simptome:

- dureri de cap severe
- stare ușoară de amețeală sau vertij
- stare de confuzie
- dureri în piept severe.

Sângerare

FRUZAQLA poate provoca sângerări severe la nivelul sistemului digestiv, cum ar fi la stomac, gât, rect sau intestin. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați următoarele simptome:

- sânge în scaune sau scaune de culoare neagră
- sânge în urină
- dureri de stomac
- tuse/vărsături cu sânge.

Probleme severe cu stomacul și intestinul din cauza perforației gastrointestinale

Tratamentul cu FRUZAQLA poate duce la perforație gastrointestinală.

Solicitați imediat asistență medicală, dacă prezentați următoarele simptome:

- tuse/vărsături cu sânge
- dureri de stomac (abdominale) severe sau dureri de stomac care nu dispar
- scaune de culoare roșie sau neagră.

Umflarea reversibilă a creierului (sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă)

Solicitați imediat asistență medicală de urgență și contactați medicul dumneavoastră dacă prezentați următoarele simptome:

- dureri de cap
- confuzie
- convulsii
- modificări ale vederii.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane):

- scădere a numărului de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui) în analizele de sânge (trombocitopenie) – care poate provoca vânătăi sau sângerări ușoare
- activitate redusă a glandei tiroide (hipotiroidism), care poate cauza oboseală, creșterea greutatei și modificări ale pielii și ale părului
- pierdere în greutate și scăderea apetitului (anorexie)
- tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială)
- modificări ale vocii sau răgușeală (disfonie)
- mișcări intestinale frecvente sau libere (diaree)
- gură dureroasă sau uscată, răni sau ulcere bucale (stomatită)

- niveluri crescute ale enzimelor hepatice în analizele de sânge, inclusiv ale aspartat aminotransferazei și alanin aminotransferazei
- niveluri crescute ale bilirubinei în sânge (valori anormale ale testului funcției hepatice)
- roșeață, durere, vezicule și umflare a palmelor și tălpilor picioarelor (sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară)
- dureri de oase, mușchi, piept sau gât (disconfort musculo-scheletic)
- dureri articulare (artralgie)
- proteine în urină (proteinurie)
- slăbiciune, lipsă de forță și energie, oboseală excesivă (astenii/oboseală).

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecție a plămânilor (pneumonie)
- infecție a nasului și gâtului (căile respiratorii superioare)
- infecție bacteriană
- scăderea numărului de leucocite din sânge în analizele de sânge (leucopenie) care poate crește riscul de infecție
- scăderea numărului de neutrofile (tip de leucocite) la analizele de sânge (neutropenie) care poate crește riscul de infecție
- niveluri scăzute de potasiu apărute la analizele de sânge (hipokaliemie)
- sângerare nazală (epistaxis)
- durere în gât
- sângerare la nivelul sistemului digestiv, cum ar fi la stomac, rect sau intestin (hemoragie gastrointestinală)
- gaură în stomac (perforație gastrointestinală)
- niveluri crescute ale enzimelor pancreatice în analizele de sânge (care pot fi un semn al problemelor la pancreas)
- dureri de dinți, gingii sau buze (dureri bucale)
- erupție pe piele
- răni bucale (inflamație a mucoasei).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- umflarea reversibilă a creierului (sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă)
- durere în zona stomacului, greață, vărsături și febră, care pot fi simptome ale inflamației pancreasului (pancreatită)
- durere severă în partea dreaptă de sus sau în partea centrală a abdomenului, greață, vărsături, care pot fi simptome ale inflamației vezicii biliare (colecistită)
- vindecarea cu întârziere a plăgilor.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- durere bruscă, severă în abdomen, piept sau spate, care poate fi simptome ale unei rupturii a peretelui aortic (diseecție aortică).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează FRUZAQLA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

A se păstra flaconul bine închis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține FRUZAQLA

FRUZAQLA 1 mg capsule

- Substanța activă este fruquintinib. Fiecare capsulă conține fruquintinib 1 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Conținutul capsulei: amidon de porumb, celuloză microcristalină (E460), talc (E553b)
 - Învelișul capsulei: gelatină, dioxid de titan (E171), tartrazină (E102), galben amurg FCF (E110)
 - Cerneală pentru inscripționare: șelac (E904), propilenglicol (E1520), hidroxid de potasiu, oxid negru de fer (E172).

FRUZAQLA 5 mg capsule

- Substanța activă este fruquintinib. Fiecare capsulă conține fruquintinib 5 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Conținutul capsulei: amidon de porumb, celuloză microcristalină (E460), talc (E553b)
 - Învelișul capsulei: gelatină, dioxid de titan (E171), roșu allura AC (E129), albastru brillant FCF (E133)
 - Cerneală de imprimare: șelac (E904), propilenglicol (E1520), hidroxid de potasiu, oxid negru de fer (E172).

Cum arată FRUZAQLA și conținutul ambalajului

Capsulele de FRUZAQLA 1 mg (lungime aproximativă 16 mm) sunt albe, cu cap galben, inscripționate cu „HM013” peste „1mg”.

Capsulele de FRUZAQLA 5 mg (lungime aproximativă 19 mm) sunt albe, cu cap roșu, inscripționate cu „HM013” peste „5mg”.

Fiecare flacon conține 21 de capsule și un desicant. Desicantul este un material care absoarbe umezeala, introdus într-un recipient mic pentru a proteja capsulele de umiditate.

Păstrați desicantul în flacon. A nu se înghiți desicantul.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery

Co. Wicklow
A98 CD36
Irlanda

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Такедa 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

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.