

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FRUZAQLA 1 mg hårda kapslar
FRUZAQLA 5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

FRUZAQLA 1 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 1 mg frukintinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje hård kapsel på 1 mg innehåller 0,0247 mg av färgämnet tartrazin (E102) och 0,0004 mg av färgämnet para-orange (E110).

FRUZAQLA 5 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 5 mg frukintinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel på 5 mg innehåller 0,1829 mg av färgämnet allurarött AC (E129).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

FRUZAQLA 1 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig hård gelatinkapsel, storlek 3 (ungefärlig längd 16 mm) med gul överdel och vit underdel präglad med "HM013" över "1mg" i svart bläck.

FRUZAQLA 5 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig hård gelatinkapsel, storlek 1 (ungefärlig längd 19 mm) med röd överdel och vit underdel präglad med "HM013" över "5mg" i svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

FRUZAQLA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektalcancer som tidigare har behandlats med tillgängliga standardterapi, inklusive fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotekanbaserade kemoterapi, anti-VEGF-medel och anti-EGFR-medel, och som har progredierat på eller är intoleranta mot behandling med antingen trifluoridin-tipiracil eller regorafenib.

4.2 Dosering och administreringsätt

FRUZAQLA ska sättas in av en läkare med erfarenhet av att administrera cancerbehandling.

Dosering

Rekommenderad dos av frukintinib är 5 mg (en 5 mg kapsel) en gång dagligen vid ungefär samma tidpunkt varje dag under 21 dagar i följd, följt av ett 7-dagarsuppehåll, vilket utgör en cykel på 28 dagar.

Behandlingslängd

Behandling med frukintinib ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffar.

Missade doser eller kräkningar

Om en dos missas med mindre än 12 timmar ska dosen tas och nästa dos tas enligt schemat.

Om en dos missas med mer än 12 timmar ska dosen hoppas över och nästa dos ska tas enligt schemat.

Om en patient kräks efter att ha tagit en dos ska patienten inte ta en till dos samma dag, utan återuppta den vanliga doseringen enligt ordinationen nästa dag.

Dosjusteringar vid biverkningar

Dosen ska justeras baserat på säkerhet och tolerabilitet. Fruktinib ska sättas ut permanent hos patienter som inte tolererar en dos på 3 mg en gång dagligen. Det rekommenderade schemat för dossänkning vid biverkningar anges i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderat schema för dossänkning för FRUZAQLA

Schema för dossänkning	Dos och schema	Kapselantal och -styrka
Första dossänkningen	4 mg en gång dagligen	Fyra 1 mg-kapslar en gång dagligen
Andra dossänkningen	3 mg en gång dagligen	Tre 1 mg-kapslar en gång dagligen

Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar anges i tabell 2.

Tabell 2: Rekommenderad dosjustering för FRUZAQLA vid biverkningar

Biverkning	Allvarlighetsgrad ¹	Dosjustering
Hypertoni	Grad 3	<ul style="list-style-type: none">Gör ett uppehåll om hypertoni av grad 3 kvarstår trots insättning eller justering av antihypertensiv behandling.Om hypertonin går tillbaka till grad 1 eller baslinjen: Fortsätt med en reducerad dos enligt tabell 1. <p>Om patienten fortfarande har hypertoni av grad 3 efter att ha tagit 3 mg dagligen: Sätt ut läkemedlet permanent.</p>
	Grad 4	Sätt ut läkemedlet permanent.

Biverkning	Allvarlighetsgrad ¹	Dosjustering
Blödningar	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Gör ett uppehåll tills blödningen går tillbaka helt eller återgår till grad 1. Fortsätt med en reducerad dos enligt tabell 1. <p>Om patienten fortfarande får blödningar av grad 2 efter att ha tagit 3 mg dagligen: Sätt ut läkemedlet permanent.</p>
	Grad ≥ 3	Sätt ut läkemedlet permanent.
Proteinuri	≥ 2 g/24 timmar	<ul style="list-style-type: none"> Gör ett uppehåll tills proteinurin går tillbaka helt eller är < 1 g/24 timmar (grad 1). Fortsätt med en reducerad dos enligt tabell 1. <p>Om patienten fortfarande har proteinuri ≥ 2 g/24 timmar efter att ha tagit 3 mg dagligen: Sätt ut läkemedlet permanent.</p> <p>Sätt ut läkemedlet permanent vid nefrotiskt syndrom.</p>
	Avvikande leverfunktionsprover av grad 2 eller 3	<ul style="list-style-type: none"> Gör ett uppehåll tills det avvikande leverfunktionsproverna går tillbaka till grad 1 eller baslinjen. Fortsätt med en reducerad dos enligt tabell 1. <p>Om patienten fortfarande har avvikande leverfunktionsprover av grad 2 eller grad 3 efter att ha tagit 3 mg dagligen: Sätt ut läkemedlet permanent.</p>
	Höjning i grad ≥ 2 (> 3 x ULN) av antingen ALAT (alaninaminotransferas) eller ASAT (aspartataminotransferas) med samtidig höjning av totalt bilirubin > 2 x ULN vid frånvaro av kolestas; avvikande leverfunktionsprover av grad 4	Sätt ut läkemedlet permanent.
Hand- och fotsyndrom	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Ge understödjande behandling. Gör ett uppehåll tills hand- och fotsyndromet går tillbaka till grad 1 eller baslinjen. Fortsätt på samma dosnivå.
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Ge understödjande behandling. Gör ett uppehåll tills hand- och fotsyndromet går tillbaka till grad 1 eller baslinjen. Fortsätt med en reducerad dos enligt tabell 1.

Biverkning	Allvarlighetsgrad ¹	Dosjustering
		Om patienten fortfarande har hand- och fotsyndrom efter att ha tagit 3 mg dagligen: Sätt ut läkemedlet permanent.
Övriga biverkningar	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Gör ett uppehåll tills biverkningen går tillbaka till grad 1 eller baslinjen. Fortsätt med en reducerad dos enligt tabell 1. <p>Om patienten fortfarande har övriga biverkningar efter att ha tagit 3 mg dagligen: Sätt ut läkemedlet permanent.</p>
	Grad 4	<p>Sätt ut läkemedlet.</p> <p>Överväg att fortsätta med en reducerad dos enligt tabell 1 om toxiciteten går tillbaka till grad 1 eller baslinjen och den potentiella nyttan överväger riskerna.</p>

¹Graderat enligt National Cancer Institutes gemensamma terminologikriterier för biverkningar, version 5.0 (NCI CTCAE v. 5).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

FRUZAQLA rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion eftersom FRUZAQLA inte har studerats för den populationen.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter som är 65 år eller äldre.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av FRUZAQLA för en pediatrik population för indikationen metastaserad kolorektalcancer.

Administreringssätt

FRUZAQLA är för oral användning.

Kapslarna kan tas med eller utan föda och ska sväljas hela.

Kapslarna ska inte tuggas, lösas upp eller öppnas eftersom de potentiella effekterna av sådana förändringar är okända.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypertoni

Hypertoni, inklusive hypertensiv kris, har rapporterats hos patienter som behandlats med frukintinib (se avsnitt 4.8). Redan existerande hypertoni ska övervakas och kontrolleras adekvat i enlighet med medicinsk standardpraxis innan behandling med frukintinib påbörjas.

Hypertoni ska behandlas medicinskt med antihypertensiva läkemedel och genom att frukintinibdosen justeras om så är nödvändigt (se avsnitt 4.2). Frukintinib ska sättas ut permanent för hypertoni som inte kan kontrolleras med antihypertensiv terapi och för patienter med hypertensiv kris.

Blödningar

Blödningar har rapporterats hos patienter som behandlats med frukintinib, inklusive gastrointestinala blödningar (se avsnitt 4.8). Allvarliga och ibland dödliga blödningar har rapporterats hos patienter efter behandling med frukintinib.

Den hematologiska profilen och koagulationsprofilen ska övervakas i enlighet med medicinsk standardpraxis hos patienter med risk för blödning, inklusive de som behandlas med antikoagulantia eller andra samtidiga läkemedel som ökar risken för blödning. I händelse av allvarlig blödning som kräver omedelbar medicinsk intervention ska frukintinib sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Perforation av magtarmkanalen

Perforation av magtarmkanalen, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med frukintinib (se avsnitt 4.8).

Symtom på perforation av magtarmkanalen ska övervakas regelbundet under behandling med frukintinib.

Frukintinib ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar perforation av magtarmkanalen.

Proteinuri

Proteinuri har inträffat hos patienter som behandlats med frukintinib.

Proteinuri ska övervakas innan insättning av och under behandling med frukintinib i enlighet med medicinsk standardpraxis. Om proteinuri ≥ 2 g/24 timmar enligt urinstickan upptäcks kan det vara nödvändigt med dosavbrott, dosjustering eller utsättning av behandlingen. Frukintinib ska sättas ut permanent för patienter som utvecklar nefrotiskt syndrom (se avsnitt 4.2).

Hand- och fotsyndrom

Hand- och fotsyndrom är den vanligast rapporterade dermatologiska biverkningen (se avsnitt 4.8).

Om hudreaktioner av grad ≥ 2 upptäcks kan det vara nödvändigt med dosavbrott, dosjustering eller utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.2).

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos 1 patient (0,1 %) som behandlats med frukintinib i kliniska studier (se även avsnitt 4.8). Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom är ett sällsynt neurologiskt tillstånd som kan uppträda med huvudvärk, kramper, letargi, förvirring, förändrad mental funktion, blindhet och andra syn- eller neurologiska störningar, med eller utan associerad hypertoni. Vid en diagnos av posteriort reversibelt encefalopatisyndrom krävs bekräftelse genom hjärnabbildning, helst magnetresonanstomografi (MR). Hos patienter som utvecklar posteriort

reversibelt encefalopatisyndrom rekommenderas utsättning av frukintinib tillsammans med kontroll av hypertoni och understödande medicinsk behandling av andra symtom.

Försämrad sårläkning

Försämrad sårläkning har rapporterats hos 1 patient (0,1 %) som behandlats med frukintinib i kliniska studier.

Patienter rekommenderas att göra ett uppehåll med frukintinib i minst 2 veckor innan en operation. Frukintinib ska inte återupptas förrän minst 2 veckor efter en operation, enligt vad som är kliniskt indicerat när det finns tecken på adekvat sårläkning.

Arteriell och venös tromboembolism

Det rekommenderas att behandling med frukintinib inte påbörjas hos patienter med tromboembolism (däribland djup ventrombos och lungemboli) inom de senaste 6 månaderna eller stroke och/eller transitorisk ischemisk attack inom de senaste 12 månaderna. Om artärtrombos misstänks ska frukintinib sättas ut omedelbart.

Hjälpämnen

Kapslar med 1 mg frukintinib innehåller tartrazin (E102) och para-orange (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

Kapslar med 5 mg frukintinib innehåller allurarött AC (E129) som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på frukintinibs farmakokinetik

CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av frukintinib och 600 mg rifampicin (en stark CYP3A-inducerare) en gång dagligen minskade frukintinibs AUC_{inf} med 65 % och minskade C_{max} med 12 %. Samtidig användning av frukintinib och starka och måttliga CYP3A-inducerare ska undvikas.

CYP3A-hämmare

Samtidig administrering av frukintinib och 200 mg itrakonazol (en stark CYP3A-hämmare) två gånger dagligen resulterade inte i kliniskt betydelsefulla förändringar av arean under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC) eller C_{max} för frukintinib. Ingen dosjustering av frukintinib behövs vid samtidig användning med CYP3A-hämmare.

Magsyrahämmande läkemedel

Samtidig administrering av frukintinib och 40 mg rabeprazol (en protonpumpshämmare) en gång dagligen resulterade inte i kliniskt betydelsefulla förändringar av AUC för frukintinib. Ingen dosjustering av frukintinib behövs vid samtidig användning med magsyrahämmande läkemedel.

Frukintinibs effekt på andra läkemedels farmakokinetik

Läkemedel som är substrat för P-glykoprotein (P-gp)

Samtidig administrering av en engångsdos av 150 mg dabigatranetexilat (ett P-gp-substrat) och en engångsdos av 5 mg frukintinib minskade AUC för dabigatran med 9 %. Ingen dosjustering rekommenderas för P-gp-substrat vid samtidig användning med frukintinib.

Läkemedel som är substrat för bröstcancerresistensprotein (BCRP)

Samtidig administrering av en engångsdos av 10 mg rosuvastatin (ett BCRP-substrat) och en engångsdos av 5 mg frukintinib minskade AUC för rosuvastatin med 19 %. Ingen dosjustering rekommenderas för BCRP-substrat vid samtidig användning med frukintinib.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel för kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska rådas att använda en högeffektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 2 veckor efter den sista dosen av frukintinib.

Graviditet

Det finns inga kliniska data från användningen av frukintinib hos gravida kvinnor.

Frukintinib har potential att orsaka fosterskador baserat på dess verkningsmekanism. Data från djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive fostermisbildningar (se avsnitt 5.3). FRUZAQLA skall endast användas under graviditet då kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med frukintinib.

Om frukintinib används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling måste patienten informeras om den potentiella faran för fostret.

Amning

Säkerheten vid användning av frukintinib under amning har inte fastställts. Det är inte känt om frukintinib/metaboliter från frukintinib utsöndras i bröstmjolk. Det finns inga djurdata gällande utsöndring av frukintinib i mjölk från djur. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet som ammar kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandlingen och i 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av frukintinib på den mänskliga fertiliteten. Resultat från djurstudier tyder på att frukintinib eventuellt försämrar den manliga och kvinnliga fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Frukintinib har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet kan uppstå efter administrering av frukintinib (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är hypertoni (49,3 %), anorexi (35,6 %), proteinuri (35,5 %), hand- och fotsyndrom (34,6 %), hypotyreos (32,4 %), dysfoni (28,6 %), diarré (26,3 %) och asteni (24,5 %).

De vanligaste biverkningarna av grad ≥ 3 är hypertoni (19,1 %) och hand- och fotsyndrom (8,3 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna är gastrointestinal blödning (1,5 %), pneumoni (1,5 %), hypertoni (1,5 %) och perforation av magtarmkanalen (1,3 %).

Frekvensen av behandlingsutsättning på grund av biverkningar är 7,6 %. Den vanligaste biverkningen som leder till att behandlingen sätts ut är proteinuri (1,6 %).

Frekvensen av dossänkning på grund av biverkningar är 20,5 %. De vanligaste biverkningarna som leder till dossänkning är hand- och fotsyndrom (6,4 %), hypertoni (3,7 %) och proteinuri (3,4 %).

Tabell över biverkningar

Frekvensen av biverkningar baseras på poolade data från kliniska studier med 911 patienter med tidigare behandlad metastaserad kolorektalcancer. Patienterna fick minst 1 dos (5 mg) frukintinibmonoterapi (5 mg en gång dagligen i cykler om 3 veckor följt av 1 veckas uppehåll) under i median 3,68 månader.

Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier eller efter utsläppandet av frukintinib på marknaden anges i tabell 3 efter MedDRA:s klassificering av organsystem och efter frekvens. Inom varje organsystem klassificeras biverkningarna efter frekvens, och de vanligaste biverkningarna anges först. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data efter utsläppandet på marknaden). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Rapporterade biverkningar hos patienter med metastaserad kolorektalcancer som behandlats med frukintinib (N = 911)

Klassificering av organsystem	Frekvenskategori	Biverkningar Alla grader
Infektioner och infestationer	Vanliga	Pneumoni Övre luftvägsinfektion ¹ Bakteriella infektioner ²
	Mycket vanliga	Trombocytopeni ³
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Leukopeni ⁴ Neutropeni ⁵
	Mycket vanliga	Hypotyreos ⁶
Endokrina systemet	Mycket vanliga	Anorexi ⁷
	Vanliga	Hypokalemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom*
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni ⁸
	Ingen känd frekvens	Aortadissektion [†]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Dysfoni ⁹
	Vanliga	Näsblödning Halsont ¹⁰
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré Stomatit ¹¹
	Vanliga	Gastrointestinal blödning ¹² Perforation av magtarmkanalen ¹³ Förhöjda nivåer av bukspottkörtelenzymer ¹⁴ Smärta i munhålan ¹⁵
	Mindre vanliga	Pankreatit ¹⁶
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas Förhöjt totalt bilirubin ¹⁷

Klassificering av organsystem	Frekvenskategori	Biverkningar Alla grader
		Förhöjt alaninaminotransferas
	Mindre vanliga	Kolecystit ¹⁸
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hand- och fotsyndrom
	Vanliga	Utslag ¹⁹
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletalt obehag ²⁰ Artralgi
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Proteinuri ²¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni Trötthet
	Vanliga	Slemhinneinflammation
	Mindre vanliga	Försämrad sårhäkning*. ²²

Säkerhetsdata baseras på alla patienter med metastaserad kolorektalcancer som fick minst 1 dos (5 mg) frukintinibmonoterapi (5 mg en gång dagligen i cykler om 3 veckor följt av 1 veckas uppehåll) i följande poolade studier: 2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO, 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 inklusive den öppna, japanska inledande säkerhetsstudien, 2009-013-00CH1, 2012 013-00CH3 och 2015-013-00US1.

*Rapporterad i kliniska studier och efter utsläppandet på marknaden.

[†]Rapporterad efter utsläppandet på marknaden.

Följande termer representerar en grupp relaterade biverkningar som beskriver ett medicinskt tillstånd snarare än en enskild biverkning:

¹Övre luftvägsinfektion innefattar nasofaryngit, faryngit och övre luftvägsinfektion.

²Bakteriella infektioner omfattar asymtomatisk bakteriuri, bakteriell infektion, bakteriuri, cellulit, clostridium difficile-kolit, clostridium difficile-infektion, enterobactersepsis, escherichia-urinvägsinfektion, follikulit, furunkel, paronyki, streptokockfaryngit, streptokockbakteriemi, bakteriell urinvägsinfektion, stafylokock-urinvägsinfektion.

³Trombocytopeni innefattar sänkt trombocytantal och trombocytopeni.

⁴Leukopeni innefattar leukopeni och sänkt antal vita blodkroppar.

⁵Neutropeni innefattar neutropeni och sänkt antal neutrofiler.

⁶Hypotyreos innefattar ökad halt av sköldkörtelstimulerande hormon i blodet och hypotyreos.

⁷Anorexi innefattar minskad aptit och viktminskning.

⁸Hypertoni innefattar förhöjt diastoliskt blodtryck, förhöjt blodtryck, diastolisk hypertoni, hypertoni och hypertensiv kris.

⁹Dysfoni innefattar afoni och dysfoni.

¹⁰Halsont innefattar obehag i struphuvudet, smärta i struphuvudet, obehag i mellansvalget och smärta i mellansvalget.

¹¹Stomatit innefattar aftöst sår, sår i tandköttet, sår i munnen, stomatit och sår på tungan.

¹²Gastrointestinal blödning innefattar blödning i analkanalen, anastomotisk blödning, magblödning, gastrointestinal blödning, hematochezi, hemorrojdblödning, tarmblödning, nedre gastrointestinal blödning, ändtarmsblödning och övre gastrointestinal blödning.

¹³Perforation av magtarmkanalen innefattar gastrisk perforation, perforerat ulcus, perforation av magtarmkanalen, tarmperforation, tjocktarmsperforation, rektumperforation och tunntarmsperforation.

¹⁴Förhöjda nivåer av bukspottkörtelenzymer innefattar förhöjt amylas, hyperamylasemi, hyperlipasemi och förhöjt lipas.

¹⁵Smärta i munhålan innefattar smärta i tandköttet, smärta i munhålan och tandvärk.

¹⁶Pankreatit innefattar pankreatit och akut pankreatit.

¹⁷Förhöjt totalt bilirubin omfattar förhöjt konjugerat bilirubin, förhöjt bilirubin i blod, förhöjt okonjugerat bilirubin i blod, hyperbilirubinemi, gulsot och gulsot vid gallstas.

¹⁸Kolecystit omfattar kolecystit, akut gallblåseinflammation och infektiös kolecystit.

¹⁹Utslag innefattar utslag, erytematöst utslag, makulärt utslag, makulopapulärt utslag, papulärt utslag och pruritiskt utslag.

²⁰Muskuloskeletalt obehag innefattar skelettsmärta, muskelspasmer, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal smärta, nacksmärta och smärta i extremiteterna.

²¹Proteinuri innefattar albuminuri, protein i urinet och proteinuri.

²²Försämrad sårhäkning omfattar försämrad läkning och brustet operationssår.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Data om följande utvalda biverkningar baseras på patienter som fick minst 1 dos (5 mg) frukintinib (5 mg en gång dagligen i cykler om 3 veckor följt av 1 veckas uppehåll) i tre randomiserade placebokontrollerade studier (2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO och 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Riktlinjer för behandling av dessa biverkningar beskrivs i avsnitt 4.4.

Hypertoni

Hypertoni rapporterades hos 47,4 % av patienterna i frukintinibgruppen. Ungefär hälften av dessa fall inträffade under de första 2 veckorna efter påbörjad behandling med frukintinib. Hypertoni av grad ≥ 3 rapporterades hos 18,4 % av patienterna i frukintinibgruppen. Mediantiden till debut hos frukintinibbehandlade patienter var 15 dagar (intervall: 1 dag till 7,6 månader). Tre patienter (0,4 %) som behandlades med frukintinib fick hypertensiv kris. Majoriteten av fallen gick tillbaka eller försvann efter dosavbrott eller -sänkning, vilket inträffade hos 3,1 % respektive 3,7 % av patienterna. Hos 0,5 % av patienterna ledde hypertoni till att behandlingen sattes ut permanent.

Blödningar

Blödningar rapporterades hos 26,5 % av patienterna i frukintinibgruppen och hos 14,6 % i placebogruppen. De flesta av blödningarna hos patienter som behandlades med frukintinib var milda till måttliga i svårighetsgrad (incidensen av grad ≥ 3 -blödningar var 2,0 % i frukintinibgruppen). Mediantiden till debut hos frukintinibbehandlade patienter var 23 dagar (intervall: 1 dag till 9,8 månader). Blödningar med dödlig utgång rapporterades hos 0,5 % av patienterna i frukintinibgruppen. Incidensen av blödningar som ledde till att behandlingen sattes ut var 1,2 %. De vanligaste blödningarna var gastrointestinal blödning (7 %) och näsblödning (5,6 %). Den vanligaste typen av allvarlig blödning var gastrointestinal blödning, som rapporterades hos 1,5 % av patienterna i frukintinibgruppen jämfört med hos 0,5 % i placebogruppen.

Perforation av magtarmkanalen

Fall av perforation av magtarmkanalen rapporterades hos 1,5 % av patienterna i frukintinibgruppen. Perforation av magtarmkanalen med dödlig utgång rapporterades hos 0,1 % av patienterna som behandlades med frukintinib. Den vanligaste typen av perforation av magtarmkanalen var tarmperforation (0,8 %). Incidensen av blödningar som ledde till att behandlingen sattes ut var 1,0 %.

Proteinuri

Proteinuri rapporterades hos 32,9 % av patienterna i frukintinibgruppen. De flesta fallen av proteinuri hos patienter som behandlades med frukintinib var milda till måttliga i svårighetsgrad (incidensen av grad ≥ 3 -proteinuri var 2,8 % i frukintinibgruppen). Mediantiden till debut hos frukintinibbehandlade patienter var 28 dagar (intervall: 6 dagar till 1,3 år). De flesta fallen gick tillbaka eller försvann efter dosavbrott eller -sänkning. Hos 1,8 % av patienterna som behandlades med frukintinib ledde proteinuri till att behandlingen sattes ut permanent.

Hand- och fotsyndrom

Hand- och fotsyndrom rapporterades hos 32,7 % av patienterna i frukintinibgruppen. Incidensen av hand- och fotsyndrom av grad ≥ 3 i frukintinibgruppen var 8,5 %. Mediantiden till debut hos frukintinibbehandlade patienter var 20 dagar (intervall: 1 dag till 7,4 månader). Majoriteten av fallen gick tillbaka eller försvann efter dosavbrott eller -sänkning, vilket inträffade hos 6,4 % respektive 6,3 % av patienterna. För 0,5 % av patienterna som behandlades för hand- och fotsyndrom sattes behandlingen ut permanent.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Ett fall (0,1 %) av posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (grad 4) har rapporterats hos patienter som fått frukintinibmonoterapi i kliniska studier. Posteriot reversibelt encefalopatisyndrom har även rapporterats efter läkemedlets utsläppande på marknaden. Alla fall av posteriot reversibelt encefalopatisyndrom försvann efter behandling och utsättning av frukintinib.

Hypotyreos

Hypotyreos rapporterades hos 31,5 % av patienterna i frukintinibgruppen. Incidensen av grad ≥ 3 -sköldkörteldysfunktion i frukintinibgruppen var låg (0,3 %). Mediantiden till debut hos frukintinibbehandlade patienter var 56 dagar (intervall: 18 dagar till 1,4 år). Inga fall ledde till dossänkning eller utsättning av behandlingen.

Infektioner

Infektioner rapporterades hos 23,4 % av patienterna i frukintinibgruppen och 13,3 % i placebogruppen. De flesta infektioner hos patienter som behandlats med frukintinib var lätta till måttliga (incidensen av grad ≥ 3 infektioner var 6 % i frukintinibgruppen). Allvarliga infektioner rapporterades hos 4,1 % av patienterna och dödliga infektioner rapporterades hos 1,0 % av patienterna i frukintinibgruppen. Förekomsten av infektioner som ledde till utsättning av dosen var 0,9 %. Den vanligaste infektionsreaktionen var övre luftvägsinfektion (5,0 %). Den vanligast rapporterade allvarliga infektionen var (1,4 %).

Avvikande leverfunktionsprover

Avvikande leverfunktionsprover rapporterades hos 36,4 % av patienterna i frukintinibgruppen och 23,5 % i placebogruppen. De flesta sjukdomar i lever och gallvägar hos patienter som behandlats med frukintinib var lätta till måttliga (förekomsten av avvikande leverfunktionsprover av grad ≥ 3 var 8,8 % i frukintinibgruppen). De vanligaste avvikande leverfunktionsproverna var ASAT-ökning (18,1 %), ökning av totalt bilirubin (18,3 %) och ALAT-ökning (15,5 %). Mediantiden till debut hos frukintinibbehandlade patienter var 28 dagar (intervall: 4 dagar till 12 månader). Allvarliga avvikande leverfunktionsprover rapporterades hos 2,3 % av patienterna och dödliga avvikande leverfunktionsprover rapporterades hos 0,3 % av patienterna i frukintinibgruppen. Avvikande leverfunktionsprover ledde till avbrott och minskning av dosering hos 4,6 % respektive 2,0 % av patienterna samt till permanent utsättning hos 1,5 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den högsta dosen av frukintinib som har studerats i kliniska studier är 6 mg per dag. Effekterna av överdosering av frukintinib är okända, och det finns ingen känd antidot mot överdosering av frukintinib. I händelse av en överdos ska frukintinib avbrytas, allmänna understödande åtgärder sättas in och observation vidtas fram till klinisk stabilisering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, vaskulär endotelial tillväxtfaktorreceptor (VEGFR) tyrosinkinashämmare, ATC-kod: L01EK04

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Frukintinib är en selektiv tyrosinkinashämmare av VEGFR-1, -2 och -3 med antitumöreffekter som ett resultat av suppression av tumörangiogenesen.

Hjärtelektrofysiologi

Ingen förlängning av QTc-intervallet (det hjärtfrekvenskorrigerade QT-intervallet) (> 10 millisekunder) har observerats vid den rekommenderade dosen av frukintinib. En koncentration-QT-analys (N = 205) visade inga tecken på ett samband mellan frukintinibplasmakoncentrationer och förändringar av QTc-intervallet från baslinjen.

Klinisk effekt och säkerhet

Frukintinibs effekt och säkerhet plus bästa understödjande behandling utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind fas III-studie (FRESCO-2) på patienter med metastaserad kolorektalcancer som tidigare hade behandlats med, men inte begränsat till, oxaliplatin- eller irinotekanbaserade kemoterapier. Den kliniska effekten av frukintinib i studien FRESCO-2 beskrivs nedan.

FRESCO-2-studien

Frukintinibs kliniska effekt och säkerhet utvärderades i en global, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas III-multicenterstudie (FRESCO-2) på 691 patienter med metastaserad kolorektalcancer som tidigare hade behandlats med godkända standardterapi inklusive fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotekanbaserad kemoterapi, en biologisk anti-VEGF-behandling och en anti-EGFR-behandling vid RAS-vildtyp, och som hade uppvisat progression med eller intolerans mot trifluridin/tipiracil eller regorafenib. Patienter ansågs intoleranta mot trifluridin/tipiracil eller regorafenib om de fick minst 1 dos av endera läkemedlet och fick behandlingen utsatt av andra skäl än progressiv sjukdom. Patienter med MSI-H- eller dMMR-tumörer hade tidigare behandlats med immunkontrollpunktshämmare och patienter med BRAF V600E-muterade tumörer hade tidigare behandlats med en BRAF-hämmare, om en sådan var godkänd och tillgänglig i patienternas respektive land eller region. Randomiseringen stratifierades genom tidigare behandling (trifluridin/tipiracil kontra regorafenib kontra både trifluridin/tipiracil och regorafenib), RAS-status (vildtyp vs. muterad) och den metastaserade sjukdomens varaktighet (≤ 18 månader kontra > 18 månader).

Patienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus ≥ 2 , vänsterkammerfraktion ≤ 50 %, systoliskt blodtryck > 140 mmHg eller diastoliskt blodtryck > 90 mmHg, urinprotein ≥ 1 g/24 timmar eller kroppsvikt < 40 kg exkluderades. Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS). Det viktigaste sekundära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS), som bedömdes av prövaren med hjälp av version 1.1 av Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST). Andra stödjande sekundära effektmått innefattade frekvens av sjukdomskontroll.

Totalt randomiserades 691 patienter (2:1) till att få 5 mg frukintinib peroralt en gång dagligen (N = 461) plus bästa understödjande behandling eller placebo peroralt en gång dagligen (N = 230) plus bästa understödjande behandling (hädanefter betecknat som frukintinib respektive placebo) under 21 dagar följt av 7 dagars uppehåll i en behandlingscykel på 28 dagar.

Bland de 691 randomiserade patienterna var medianåldern 64 år (intervall: 25 till 86), och 47 % var ≥ 65 år. 55,7 % av patienterna var män, 80,9 % var vita och de hade en ECOG-funktionsstatus på 0 (43,1 %) eller 1 (56,9 %). Tumör-RAS av vildtyp rapporterades hos 36,9 % av patienterna vid studiestart. Medianlängden på den metastaserade sjukdomen var 39 månader (intervall: 6 månader till 16,1 år). Medianantalet tidigare behandlingslinjer för metastaserande sjukdom var 4 (intervall: 2 till 16).

Förutom behandling med fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotekanbaserad kemoterapi hade 96,4 % av patienterna fått anti-VEGF-behandling tidigare, 38,8 % hade fått anti-EGFR-behandling tidigare, 52,2 % fick trifluridin/tipiracil, 8,4 % fick regorafenib, 39,4 % fick både trifluridin/tipiracil och regorafenib, 4,6 % fick immunterapi och 2,3 % fick BRAF-hämmare.

I FRESCO-2 resulterade tillägget av frukintinib till bästa understödande behandling i en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden och den progressionsfria överlevnaden jämfört med placebo plus bästa understödande behandling (se tabell 4 och figur 1).

Tabell 4: Effektnät i studien FRESCO-2

Effektmått	Frukintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
OS		
Median i månader (95 % KI)	7,4 (6,7, 8,2)	4,8 (4,0, 5,8)
Riskkvot ¹ (95 % KI)	0,66 (0,55, 0,80)	
p-värde ²	< 0,001	
PFS³		
Median i månader (95 % KI)	3,7 (3,5, 3,8)	1,8 (1,8, 1,9)
Riskkvot ¹ (95 % KI)	0,32 (0,27 till 0,39)	
p-värde ²	< 0,001	

Förkortningar: KI = konfidensintervall, HR = riskkvot, N = antal patienter, OS = total överlevnad, PFS = progressionsfri överlevnad

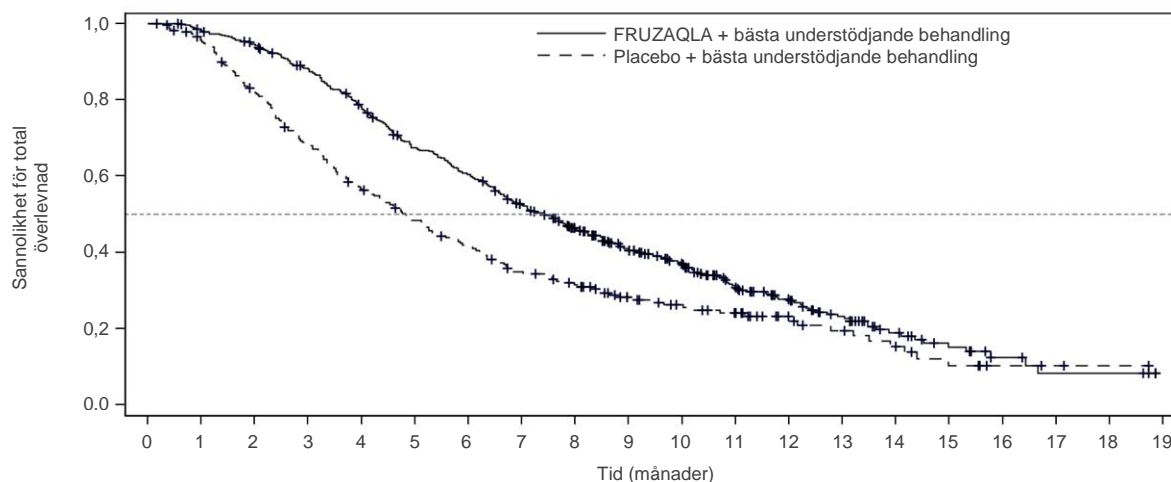
Median-OS och -PFS beräknades med Kaplan-Meier-metoden.

¹HR och dess 95 % KI uppskattades med hjälp av Cox stratifierade proportionella riskmodell (med hänsyn till stratifieringsfaktorerna), där behandlingsgruppen är den enda kovariaten i modellen.

²p-värde (2-sidigt) beräknades med hjälp av det stratifierade log-ranktestet för att ta hänsyn till stratifieringsfaktorerna.

³Bedömdes av prövaren med hjälp av RECIST, version 1.1.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad i FRESCO-2-studien



	Antal riskpatienter																			
	230	216	184	153	125	105	89	73	63	45	37	31	20	15	10	6	3	2	1	0
Placebo	230	216	184	153	125	105	89	73	63	45	37	31	20	15	10	6	3	2	1	0
FRUZAQLA	461	449	429	395	349	297	266	224	184	143	113	79	58	41	23	14	7	4	4	0

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för FRUZAQLA för alla grupper av den pediatrika populationen för metastaserad kolorektalcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering av frukintinib var mediantiden för att uppnå maximal frukintinibplasmakoncentration (T_{max}) cirka 2 timmar. Frukintinib uppvisade en andra absorptionstopp cirka 24 timmar efter läkemedelsadministrering. Efter upprepad dosering en gång dagligen ökade

exponeringen för frukintinib (C_{\max} och $AUC_{0-24\text{ h}}$) på ett dosproportionellt sätt över dosintervallet 1 till 6 mg (0,2 till 1,2 gånger den rekommenderade dosen). Efter administrering av 5 mg frukintinib en gång dagligen i 21 dagar med 7 dagars uppehåll per 28-dagarscykel hos patienter med avancerade solida tumörer uppnåddes steady state för frukintinib efter 14 dagar, och den genomsnittliga ackumuleringen baserat på $AUC_{0-24\text{ h}}$ var fyrfaldig i förhållande till en enkeldos. Med den rekommenderade dosen på 5 mg frukintinib var det geometriska medelvärdeets (%CV) C_{\max} och $AUC_{0-24\text{ h}}$ för frukintinib vid steady state 300 ng/ml (28 %) respektive 5 880 ng*h/ml (29 %).

Effekt av föda

Jämfört med fastande tillstånd hade en måltid med hög fetthalt ingen kliniskt betydelsefull effekt på frukintinibs farmakokinetik hos friska försökspersoner. Frukintinib kan administreras med eller utan föda.

Distribution

Frukintinibs skenbara distributionsvolym är cirka 48,5 l. Frukintinibs plasmaproteinbindning är cirka 95 % *in vitro* och är huvudsakligen bundet till humant serumalbumin.

Metabolism

Frukintinib metaboliseras av flera enzymer, inklusive CYP450 (CYP3A- och CYP2C-subfamiljerna) och icke-CYP450-enzymssystem. *In vivo*-studien av metabolism och massbalans för [¹⁴C]-märkt frukintinib visade att frukintinib huvudsakligen förekommer i human plasma i oförändrad form, vilket står för cirka 72 % av den totala exponeringen i plasma, och den CYP3A4-medierade N-demetylmataboliten för frukintinib står för cirka 17 % av den totala exponeringen i plasma. Andra metabola vägar omfattar monooxidation på flera ställen, O-demetylering, N-demetylering, O-dekinazolin-ring och amidhydrolys. Fas II-metaboliterna är huvudsakligen glukuronsyra- och svavelsyrakonjugat av fas I-produkter.

In vitro-studier

Cytokrom P450-enzym

CYP3A4 var huvudenzymer bland de CYP-isoformer involverade i metabolismen av frukintinib, med mindre bidrag från CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19. Frukintinib är inte en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, och inte en inducerare av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Transportörsystem

Frukintinib är inte ett substrat för P-glykoprotein (P-gp), organiskt anjontransportprotein (OATP)1B1 eller OATP1B3. Frukintinib hämmade P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP) på ett dosberoende sätt *in vitro* och uppvisade pH-beroende vattenlöslighet. Frukintinib är inte en hämmare av OATP1B1, OATP1B3, organisk anjontransportör (OAT)1, OAT3, organisk katjontransportör (OCT)2, (MATE)1 eller MATE2-K (multidrug and toxin extrusion protein) vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Skenbar clearance för frukintinib är 14,8 ml/min vid steady state efter dosering en gång dagligen hos patienter med avancerade solida tumörer. Frukintinibs genomsnittliga elimineringshalveringstid är cirka 42 timmar.

Efter administrering av en engångsdos av 5 mg radiomärkt frukintinib till friska försökspersoner återfanns cirka 60 % av dosen i urinen (0,5 % av dosen som oförändrat frukintinib), och 30 % av dosen återfanns i feces (5 % av dosen) som oförändrat frukintinib).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser hade lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCL] 30 till 89 ml/min) ingen kliniskt betydelsefull inverkan på frukintinibs farmakokinetik. I en farmakokinetisk studie var obundet frukintinib AUC_{0-inf} och C_{max} liknande hos patienter med måttligt (CrCL 30–59 ml/min, N = 8) eller gravt (CrCL 15–29 ml/min, N = 8) nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion (CrCL ≥ 90 ml/min, N = 8).

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i frukintinibs farmakokinetik observerades mellan patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt (totalt bilirubin ≤ ULN med ASAT högre än ULN eller totalt bilirubin > 1 till 1,5 gånger ULN och oavsett ASAT) nedsatt leverfunktion baserat på populationsfarmakokinetiska analyser. Baserat på en särskild farmakokinetisk studie av nedsatt leverfunktion observerades inga kliniskt betydelsefulla skillnader i dosnormaliserad AUC för frukintinib efter administrering av en peroral engångsdos på 2 mg av frukintinib hos patienter med måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Ålder, kroppsvikt, kön eller ras

Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att ålder (18 till 82 år), kroppsvikt (48 till 108 kg), kön och ras inte har någon kliniskt relevant inverkan på frukintinibs farmakokinetik.

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska studier av frukintinib har utförts på patienter under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I reproduktionstoxicitetsstudier med upprepad dosering observerades toxicitet vid genomsnittliga frukintinibplasmakoncentrationer under de förväntade terapeutiska koncentrationerna hos människor.

Toxicitet vid upprepad dosering

I toxicitetsstudier med upprepad dosering på djur identifierades de huvudsakliga målorganeffekterna i magtarmkanalen, hepatobiliära systemet, immunsystemet, skelettsystemet (lårben och tänder), njurarna, hematopoetiska systemet och binjurarna och föreföll vara relaterade till farmakologin för VEGFR-hämmande och/eller störning av VEGF-signalbanan. Alla fynd var reversibla efter 4 veckor utan behandling, med undantag för skelettsystemet (trasiga/tappade tänder).

Nedsatt fertilitet

I en studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling på råttor minskade fertilitetsindex hos hanar och honor vid exponeringar som var cirka 3,2 respektive 0,8 gånger mänskliga AUC. Dosberoende ökning av förlust före implantation observerades i samma studie.

Reproduktionstoxicitet

I en embryo- och fosterutvecklingsstudie på råttor observerades embryotoxiska och teratogena effekter vid subkliniska exponeringsnivåer i frånvaro av överdriven maternell toxicitet, bestående av fetala externa och visceral missbildningar samt skelettmissbildningar. Missbildningarna påverkade främst huvudet, svansen, tungan, blodkärlen, hjärtat, brässen och skelettet under utveckling (särskilt kotorna).

Genotoxicitet

Inga tecken på genotoxicitet har observerats i *in vitro*- eller *in vivo*-studier.

Karcinogenes

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med frukintinib.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Talk (E553b)

Kapselhölje (endast 1 mg hårda kapslar)

Gelatin
Titandioxid (E171)
Tartrazin (E102)
Para-orange (E110)

Kapselhölje (endast 5 mg hårda kapslar)

Gelatin
Titandioxid (E171)
Allurarött AC (E129)
Briljantblått FCF (E133)

Tryckbläck

Shellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) (45 ml) med barnskyddande förslutning av polypropen (PP) och en HDPE-torkmedelspåse innehållande silikagel. Torkmedelspåsen måste ligga kvar i burken.

En burk innehåller 21 hårda kapslar. Varje burk är förpackad i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktio

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 juni 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG 1 MG HÅRDA KAPSLAR****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

FRUZAQLA 1 mg hårda kapslar
frukintinib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En hård kapsel innehåller 1 mg frukintinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Detta läkemedel innehåller tartrazin (E102) och para-orange (E110).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta inte ut torkmedelspåsen ur burken.
Svälj inte torkmedelspåsen.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1827/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

FRUZAQLA 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT 1 MG HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

FRUZAQLA 1 mg hårda kapslar
frukintinib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En hård kapsel innehåller 1 mg frukintinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Detta läkemedel innehåller tartrazin (E102) och para-orange (E110).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta inte ut torkmedelspåsen ur burken.
Svälj inte torkmedelspåsen.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1827/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG 5 MG HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

FRUZAQLA 5 mg hårda kapslar
frukintinib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En hård kapsel innehåller 5 mg frukintinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Detta läkemedel innehåller allurarött AC (E129).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta inte ut torkmedelspåsen ur burken.
Svälj inte torkmedelspåsen.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1827/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

FRUZAQLA 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT 5 MG HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

FRUZAQLA 5 mg hårda kapslar
frukintinib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En hård kapsel innehåller 5 mg frukintinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Detta läkemedel innehåller allurarött AC (E129).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta inte ut torkmedelspåsen ur burken.
Svälj inte torkmedelspåsen.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1827/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

FRUZAQLA 1 mg hårda kapslar

FRUZAQLA 5 mg hårda kapslar

frukintinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad FRUZAQLA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar FRUZAQLA
3. Hur du tar FRUZAQLA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur FRUZAQLA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad FRUZAQLA är och vad det används för

FRUZAQLA innehåller den aktiva substansen frukintinib, en typ av cancerläkemedel som heter tyrosinkinashämmare.

FRUZAQLA används för att behandla vuxna patienter med tjocktarms- eller ändtarmscancer (kolorektalcancer) som har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaserat). Det används när andra behandlingar inte har fungerat eller när andra behandlingar inte är lämpliga för dig.

Hur FRUZAQLA fungerar

Cancerceller behöver nya blodkärl för att kunna växa. FRUZAQLA hindrar tumörerna från att bilda nya blodkärl, vilket bromsar cancers tillväxt och spridning.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har frågor om hur läkemedlet fungerar eller varför det har ordinerats åt dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar FRUZAQLA

Ta inte FRUZAQLA

- om du är allergisk mot frukintinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar FRUZAQLA eller någon gång under behandlingen om du har något av följande tillstånd:

- **Högt blodtryck.** Läkaren ska se till att ditt blodtryck är under kontroll innan du börjar och medan du tar läkemedlet.
- **Blödningsproblem.** Tala om för läkaren om du har haft eller har blödningsproblem eller om du tar warfarin, acenokumarol eller andra läkemedel för att tunna ut blodet och förhindra blodproppar.
- **Allvarliga mag- och tarmproblem** orsakade av hål i tarmväggen (detta kallas perforation av magtarmkanalen). Tala med läkare omedelbart om du får svåra mag- och tarmproblem.
- **Njurproblem** (som påvisas av protein i urinen).
- **Hudbesvär**, som kan innefatta rodnad, smärta, svullnad eller blåsor på handflatorna eller fotsulorna.
- Om du nyligen har haft **svår och ihållande huvudvärk, synstörningar, kramper eller förändrad mental status** (som förvirring, minnesförlust eller orienteringsförlust). Tala med läkare omedelbart om du eller någon i din närhet märker av någon av dessa förändringar.
- Om du har ett oläkt sår eller nyligen har genomgått eller ska genomgå ett kirurgiskt ingrepp. FRUZAQLA kan påverka hur **sår läker**.
- Om du **nyligen har haft problem med** blodproppar i vener och artärer (typer av blodkärl), såsom stroke, hjärtinfarkt, emboli eller trombos.

Din läkare ger dig eventuellt andra läkemedel i syfte att förhindra allvarligare komplikationer och lindra dina symtom. Läkaren senarelägger eventuellt nästa dos av FRUZAQLA eller kan komma att stoppa din behandling med FRUZAQLA.

Barn och ungdomar

FRUZAQLA är inte avsett att användas hos barn eller ungdomar för behandling av tjocktarms- eller ändtarmscancer som har spridit sig till andra delar av kroppen.

Andra läkemedel och FRUZAQLA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala i synnerhet om för läkare eller apotekspersonal om du tar läkemedel som används för att behandla tuberkulos eller vissa andra infektioner, såsom rifampicin.

Graviditet

FRUZAQLA har inte studerats hos gravida kvinnor. Utefter hur FRUZAQLA fungerar ska det inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt, eftersom det kan skada fostret. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Läkaren kommer att prata med dig om de möjliga riskerna med att ta läkemedlet under graviditet.

Preventivmedel för kvinnor

Kvinnor som kan bli gravida ska använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen med, och i minst 2 veckor efter den sista dosen av, FRUZAQLA. Tala med läkare om vilken preventivmetod som är lämpligast för dig.

Amning

Tala om för läkare om du ammar eller planerar att amma. Det är okänt om FRUZAQLA går över i bröstmjolk och en risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Du ska inte amma under behandling med läkemedlet eller i minst 2 veckor efter den sista dosen av FRUZAQLA. Tala med läkare om det bästa sättet att mata ditt barn under den perioden.

Körförmåga och användning av maskiner

FRUZAQLA har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Du kan känna dig trött efter att ha tagit FRUZAQLA. Kör inte bil och använd inga verktyg eller maskiner om du upplever symtom som påverkar din koncentrations- och reaktionsförmåga.

FRUZAQLA innehåller

Tartrazin (E102) och para-orange (E110) endast i 1 mg-kapslarna. De är färgämnen som kan ge allergiska reaktioner.

Allurarött AC (E129) endast i 5 mg-kapslarna. Det är ett färgämne som kan ge allergiska reaktioner.

3. Hur du tar FRUZAQLA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos

Den rekommenderade dosen är 5 milligram (mg), som tas en gång per dag ungefär samma tid varje dag i 21 dagar följt av 7 dagars uppehåll (inget läkemedel). Detta är 1 behandlingssykel.

Beroende på hur du svarar på behandlingen och eventuella biverkningar kan läkaren ändra till en lägre dos eller tillfälligt eller helt avbryta behandlingen.

Hur du tar FRUZAQLA

- Ta FRUZAQLA med eller utan mat.
- Svälj kapseln hel med vatten eller annan dryck.
- Du får inte tugga, lösa upp eller öppna kapslarna eftersom effekterna av att inte ta kapseln hel inte är kända.
- Tala med läkare innan behandlingen påbörjas om du har eller tror att du kan ha svårt att svälja kapslarna hela.

Hur länge FRUZAQLA ska tas

Läkaren kontrollerar dig regelbundet. Normalt ska du fortsätta att ta FRUZAQLA så länge det fungerar och biverkningarna är acceptabla.

Om du har tagit för stor mängd av FRUZAQLA

Tala omedelbart om för läkare om du har tagit mer än den ordinerade dosen. Du kan behöva vård och läkaren kan uppmana dig att sluta att ta FRUZAQLA.

Om du har glömt att ta FRUZAQLA

Om det är mindre än 12 timmar till nästa dos ska du hoppa över den missade dosen och sedan ta nästa dos som planerat.

Om det är mer än 12 timmar till nästa dos ska du ta den missade dosen och sedan ta nästa dos som planerat.

Om du kräks efter att ha tagit FRUZAQLA ska du inte ta en till kapsel. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Innan du slutar att ta FRUZAQLA

Sluta inte att ta läkemedlet om inte läkaren råder dig att göra det. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan inträffa med detta läkemedel:

Allvarliga biverkningar

Tala med läkare omedelbart om du får någon av nedanstående allvarliga biverkningar.

Högt blodtryck

Tala med läkare om du får följande symtom:

- svår huvudvärk
- svimningskänsla eller yrsel
- förvirring
- svår bröstsmärta.

Blödning

FRUZAQLA kan orsaka allvarliga blödningar i matsmältningssystemet, såsom i magen, svalget, ändtarmen eller tarmen. Uppsök vård omedelbart om du har följande symtom:

- blod i avföringen eller svart avföring
- blod i urinen
- magsmärta
- hostar/kräks upp blod.

Svåra mag- och tarmproblem på grund av perforation av magtarmkanalen

Behandling med FRUZAQLA kan leda till perforation av magtarmkanalen.

Uppsök vård omedelbart om du har följande symtom:

- hostar/kräks upp blod
- svåra magsmärtor (buksmärtor) eller magsmärtor som inte försvinner
- röd eller svart avföring.

Reversibel svullnad av hjärnan (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)

Uppsök vård omedelbart och ring läkaren om du har följande symtom:

- huvudvärk
- förvirring
- kramper
- synförändringar.

Andra biverkningar

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskat antal blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera) enligt blodprover (trombocytopeni), vilket kan göra att du lätt får blåmärken eller blöder
- minskad aktivitet i sköldkörteln (hypotyreos), vilket kan orsaka trötthet, viktökning och förändringar i hud och hår
- viktminskning och minskad aptit (anorexi)
- högt blodtryck (hypertoni)
- röstförändringar eller heshet (dysfoni)
- frekvent eller lös avföring (diarré)
- smärtsam eller torr mun, munsår eller sår (stomatit)
- förhöjda nivåer av leverenzym i blodprover, däribland aspartataminotransferas och alaninaminotransferas
- förhöjda nivåer av bilirubin i blodet (avvikande leverfunktionsprov)
- rodnad, smärta, blåsor och svullnad i handflatorna eller fotsulorna (hand- och fotsyndrom)
- skelett-, muskel-, bröst- eller nacksmärta (muskuloskeletalt obehag)
- ledvärk (artralgi)

- protein i urinen (proteinuri)
- svaghet, brist på styrka och energi, överdriven trötthet (asteni/utmattning).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- lunginflammation
- infektion i näsa och hals (de övre luftvägarna)
- bakteriell infektion
- minskat antal vita blodkroppar i blodprover (leukopeni), vilket kan öka risken för infektion
- minskat antal neutrofiler (typ av vita blodkroppar) enligt blodprover (neutropeni), vilket kan öka risken för infektion
- låga nivåer av kalium enligt blodprover (hypokalemi)
- näsblödning (epistaxis)
- halsont
- blödning i matsmältningssystemet, såsom magen, ändtarmen eller tarmen (gastrointestinal blödning)
- hål i magtarmkanalen (perforation av magtarmkanalen)
- förhöjda nivåer av bukspottkörtelenzymer i blodprover (vilket kan vara tecken på problem med bukspottkörteln)
- tandvärk, smärta i tandköttet eller ont i läpparna (smärta i munhålan)
- utslag
- munsår (slemhinneinflammation).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- reversibel svullnad av hjärnan (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)
- smärta i magen, illamående, kräkningar och feber, vilket kan vara symtom på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)
- svår smärta i övre högra delen av buken eller mitt på buken, illamående och kräkningar, vilket kan vara symtom på inflammation i gallblåsan (kolecystit)
- fördröjd sårhäkning.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- plötslig allvarlig smärta i buk, bröst eller rygg, vilket kan vara symtom på en bristning i aortaväggen (aortadissektion).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur FRUZAQLA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturangivelser.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

FRUZAQLA 1 mg hårda kapslar

- Den aktiva substansen är frukintinib. En hård kapsel innehåller 1 mg frukintinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Kapselinnehåll: majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa (E460) och talk (E553b)
 - Kapselhölje: gelatin, titandioxid (E171), tartrazin (E102) och para-orange (E110)
 - Tryckbläck: shellack (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

FRUZAQLA 5 mg hårda kapslar

- Den aktiva substansen är frukintinib. En hård kapsel innehåller 5 mg frukintinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Kapselinnehåll: majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa (E460) och talk (E553b)
 - Kapselhölje: gelatin, titandioxid (E171), allurarött AC (E129) och briljantblått FCF (E133)
 - Tryckbläck: shellack (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

FRUZAQLA 1 mg hårda kapslar (ungefärlig längd: 16 mm) är vita med gul överdel och märkta med ”HM013” över ”1mg”.

FRUZAQLA 5 mg hårda kapslar (ungefärlig längd: 19 mm) är vita med röd överdel och märkta med ”HM013” över ”5mg”.

Varje burk innehåller 21 hårda kapslar och en torkmedelspåse. Torkmedlet är ett fuktabsorberande material i en liten påse som syftar till att skydda kapslarna från fukt.

Låt torkmedelspåsen ligga kvar i burken. Svälj inte torkmedelspåsen.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

För information om detta läkemedel kontaktar du tillverkarens lokala representant:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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