

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FRUZAQLA 1 mg твърди капсули
FRUZAQLA 5 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

FRUZAQLA 1 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 1 mg фруквинтиниб (fruquintinib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула от 1 mg съдържа оцветители: 0,0247 mg тартразин (E102) и 0,0004 mg сънсет жълто FCF (E110).

FRUZAQLA 5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 5 mg фруквинтиниб (fruquintinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула от 5 mg съдържа оцветител 0,1829 mg Алура червено АС (E129).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

FRUZAQLA 1 mg твърди капсули

Непрозрачна твърда желатинова капсула, размер 3 (приблизителна дължина 16 mm), с жълта капачка и бяло тяло, с отпечатан върху тялото надпис с черно мастило „НМ013“, който е над означението „1mg“.

FRUZAQLA 5 mg твърди капсули

Непрозрачна твърда желатинова капсула, размер 1 (приблизителна дължина 19 mm), с червена капачка и бяло тяло, с отпечатан върху тялото надпис с черно мастило „НМ013“, който е над означението „5mg“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

FRUZAQLA като монотерапия е показана за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином (metastatic colorectal cancer, mCRC), които преди това са лекувани с

налични стандартни терапии, включително химиотерапия, базирана на флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан, анти-VEGF средства и анти-EGFR средства, и които са лекувани до прогресия на заболяването или до развитие на непоносимост към лечението с трифлуридин/типирацил или регорафениб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с FRUZAQLA трябва да се започне от лекар с опит в прилагането на противотуморна терапия.

Дозировка

Препоръчителната доза фруквинтиниб е 5 mg (една капсула от 5 mg) веднъж дневно приблизително по едно и също време всеки ден в продължение на 21 последователни дни, последвано от 7-дневен период на почивка, за да се получи пълен цикъл от 28 дни.

Продължителност на лечението

Лечението с фруквинтиниб трябва да продължава до прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност.

При пропуснати дози или при повръщане

Ако от пропускането на дозата са минали по-малко от 12 часа, тя трябва да се приеме, а следващата доза трябва да се приеме по график.

Ако от пропускането на дозата са минали повече от 12 часа, тя трябва да се пропусне, а следващата доза трябва да се приеме по график.

Ако пациентът повърне след приемане на дозата, пациентът не трябва да повтаря дозата в същия ден, а да възобнови обичайното прилагане на следващия ден, както е предписано.

Коригиране на дозата при нежелани реакции

Дозата трябва да се промени въз основа на безопасността и поносимостта. Фруквинтиниб трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които не могат да понесат доза 3 mg веднъж дневно. Препоръчителната схема за намаляване на дозата при нежелани реакции е дадена в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителна схема за намаляване на дозата на FRUZAQLA

Схема за намаляване на дозата	Доза и схема	Брой капсули и количество на активното вещество на капсула
Първо намаляване на дозата	4 mg веднъж дневно	Четири капсули от 1 mg веднъж дневно
Второ намаляване на дозата	3 mg веднъж дневно	Три капсули от 1 mg веднъж дневно

Препоръчителната схема за промяна на дозата при нежелани реакции е дадена в таблица 2.

Таблица 2: Препоръчителна схема за промяна на дозата FRUZAQLA при нежелани реакции

Нежелана реакция	Тежест ¹	Промяна на дозата
Хипертония	Степен 3	• Преустановете лечението, ако хипертония степен 3 персистира въпреки започването или промяната на антихипертонична терапия. • Ако хипертонията се подобри до степен 1 или до изходно ниво, продължете с намалена доза според таблица 1. Ако пациентът все още има хипертония Степен 3 след прием на 3 mg дневно, преустановете лечението окончателно.
	Степен 4	Преустановете лечението окончателно.
Хеморагични събития	Степен 2	• Преустановете лечението, докато кръвоизливът се овладее напълно или подобри до степен 1.. • Продължете лечението с намалена доза според таблица 1. Ако пациентът все още има хеморагични събития Степен 2 след прием на 3 mg дневно, преустановете лечението окончателно.
	Степен ≥ 3	Преустановете окончателно.
Протеинурия	≥ 2 g / 24 часа	• Преустановете лечението, докато протеинурията напълно се овладее или достигне до < 1 g / 24 часа (Степен 1). • Продължете лечението с намалена доза според таблица 1. Ако пациентът все още има протеинурия ≥ 2 g / 24 часа след прием на 3 mg дневно, преустановете лечението окончателно. Преустановете окончателно лечението при нефротичен синдром.

Нежелана реакция	Тежест ¹	Промяна на дозата
Отклонения в изследванията на на функционалните чернодробни показатели	Отклонения в изследванията на функционалните чернодробни показатели степен 2 или 3.	• Преустановете лечението до степен 1 или до изходно ниво. • Продължете лечението с намалена доза според таблица 1. Ако пациентът все още има отклонения в изследванията на функционалните чернодробни показатели степен 1 или степен 2 след прием на 3 mg дневно, преустановете лечението окончателно.
	Степен ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) на аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза със съпътстващо увеличение на общия билирубин $> 2 \times \text{ULN}$ при липса на холестаза; отклонения в изследванията на функционалните чернодробни показатели степен 4.	Преустановете лечението окончателно.
Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (PPES)	Степен 2	• Приложете поддържащо лечение. • Преустановете лечението, докато PPES се подобри до степен 1 или до изходно ниво. • Продължете със същото ниво на дозата.
	Степен 3	• Приложете поддържащо лечение. • Преустановете лечението, докато PPES се подобри до степен 1 или до изходно ниво. • Продължете с намалена доза според таблица 1. Ако пациентът все още има степен 3 PPES след прием на 3 mg дневно, преустановете лечението окончателно.
Други нежелани реакции	Степен 3	• Преустановете лечението, докато реакцията се подобри до степен 1 или до изходно ниво. • Продължете с намалена доза според таблица 1. Ако пациентът все още има други нежелани реакции степен 3 след прием на 3 mg дневно, преустановете лечението окончателно.

Нежелана реакция	Тежест ¹	Промяна на дозата
	Степен 4	Прекратете лечението. Обмислете да продължите лечението с намалена доза според таблица 1, ако токсичността се намали до степен 1 или до изходно ниво и потенциалната полза превишава рисковете.

¹Оценено според общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния институт по ракови заболявания; версия 5.0 (NCI CTCAE v5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

FRUZAQLA не се препоръчва за употреба при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, тъй като FRUZAQLA не е проучен при тази популация.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 или повече години.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на FRUZAQLA при педиатричната популация за показанието метастатичен колоректален карцином.

Начин на приложение

FRUZAQLA е за перорално приложение.

Капсулите могат да се приемат със или без храна и трябва да се поглъщат цели.

Капсулите не трябва да се дъвчат, разтварят или отварят, тъй като потенциалните ефекти от тези различни начини на приложение не са известни.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипертония

Съобщава се за хипертония, включително хипертонична криза, при пациенти, лекувани с фруквинтиниб (вж. точка 4.8). Вече съществуващата хипертония трябва да се наблюдава и да се контролира по подходящ начин в съответствие със стандартните медицински практики преди започване на лечение с фруквинтиниб.

Хипертонията трябва да се лекува медикаментозно с антихипертензивни лекарствени продукти и, ако е необходимо, да се коригира дозата на фруквинтиниб, (вж. точка 4.2). Фруквинтиниб трябва да се преустанови окончателно при хипертония, която не може да бъде контролирана с антихипертонична терапия, или при пациенти с хипертонична криза.

Хеморагични събития

Съобщава се за хеморагични събития при пациенти, лекувани с фруквинтиниб, включително събития от страна на гастроинтестиналния (GI) тракт (вж. точка 4.8). При пациенти след лечение с фруквинтиниб се съобщава за случаи на сериозен и понякога летален кръвоизлив.

Трябва да се проследяват хематологичните и коагулационните профили в съответствие със стандартните медицински практики при пациенти с риск от кръвоизлив, включително такива, лекувани с антикоагуланти или други съпътстващи лекарствени продукти, които повишават риска от кръвоизлив. В случай на тежък кръвоизлив, изискващ незабавна медицинска намеса, фруквинтиниб трябва да се преустанови окончателно (вж. точка 4.2).

Перфорация на гастроинтестиналния тракт

Съобщава се за събития на GI перфорация, включително летални случаи, при пациенти, лекувани с фруквинтиниб (вж. точка 4.8).

Необходимо е периодично наблюдение за симптоми на гастроинтестинална перфорация по време на лечението с фруквинтиниб.

Фруквинтиниб трябва да се преустанови окончателно при пациенти, при които е налице гастроинтестинална перфорация.

Протеинурия

При пациенти, лекувани с фруквинтиниб, са наблюдавани случаи на протеинурия.

Преди започване и по време на лечението с фруквинтиниб е необходимо проследяване за протеинурия в съответствие със стандартните медицински практики. Ако с тест-лента в урината се установи протеинурия ≥ 2 g / 24 часа, може да се наложи прекъсване на дозата, коригиране или прекратяване. Фруквинтиниб трябва да се преустанови окончателно при пациенти, развиващи нефротичен синдром (вж. точка 4.2).

Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, PPES)

PPES е най-често съобщаваната дерматологична нежелана реакция (вж. точка 4.8).

Ако се установят кожни реакции степен ≥ 2 , може да се наложи коригиране на дозата, прекъсване, или прекратяване на приема (вж. точка 4.2).

Синдром на задна обратима енцефалопатия (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Съобщава се за PRES при 1 пациент (0,1%), който е лекуван с фруквинтиниб при клинични проучвания (вж. също точка 4.8). PRES е рядко неврологично разстройство, което може да се прояви с главоболие, гърчове, летаргия, объркване, променена умствена функция, слепота и други зрителни или неврологични смущения, със или без свързана хипертония. Диагнозата PRES изисква потвърждение чрез образна диагностика на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (MRI). При пациенти, развиващи PRES, се препоръчва прекратяване на фруквинтиниб, заедно с контрол на хипертонията и поддържащо медицинско лечение на останалите симптоми.

Нарушено зарастване на рани

Съобщава се за нарушено зарастване на рани при 1 пациент (0,1%), лекуван с фруквинтиниб при клинични проучвания.

На пациентите се препоръчва да преустановят приема на фруквинтиниб поне 2 седмици преди операцията. Фруквинтиниб не трябва да се възобновява най-малко 2 седмици след операцията, според клиничните показания и когато има данни за адекватно зарастване на раните.

Артериални и венозни тромбоемболични събития

Препоръчва се да се избягва започване на лечение с фруквинтиниб при пациенти с анамнеза за тромбоемболични събития (включително дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия) през последните 6 месеца или ако имат анамнеза за инсулт и/или преходна исхемична атака през последните 12 месеца. Ако се подозира артериална тромбоза, фруквинтиниб трябва да се преустанови незабавно.

Помощни вещества

Капсулите фруквинтиниб 1 mg съдържат тартразин (E102) и сънсет жълто FCF (E110), които могат да причинят алергични реакции.

Капсулите фруквинтиниб 5 mg съдържат Алура червено AC (E129), което може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на фруквинтиниб

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на фруквинтиниб с рифампицин (силен индуктор на CYP3A) 600 mg веднъж дневно намалява AUC_{inf} на фруквинтиниб с 65% и намалява C_{max} с 12%. Съпътстващата употреба на фруквинтиниб със силни и умерени индуктори на CYP3A трябва да се избягва.

Инхибитори на CYP3A

Едновременното приложение на фруквинтиниб с итраконазол (силен инхибитор на CYP3A) 200 mg два пъти дневно не води до клинично значими промени в площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) и C_{max} на фруквинтиниб. Не е необходимо коригиране на дозата на фруквинтиниб при съпътстващата употреба с инхибитори на CYP3A.

Средства за понижаване на стомашната киселинност

Едновременното приложение на фруквинтиниб с рабепразол (инхибитор на протонната помпа) 40 mg веднъж дневно не води до клинично значими промени в AUC на фруквинтиниб. Не е необходимо коригиране на дозата фруквинтиниб при съпътстваща употреба със средства за понижаване на стомашната киселинност.

Ефект на фруквинтиниб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, които са субстрати на Р-гликопротеина (P-gp)

Едновременното приложение на единична доза дабигатран етексилат 150 mg (субстрат на P-gp) с единична доза фруквинтиниб 5 mg намалява AUC на дабигатран с 9%. Не се препоръчва коригиране на дозата на субстратите на P-gp при съпътстваща употреба с фруквинтиниб.

Лекарствени продукти, които са субстрати на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP)

Едновременното приложение на единична доза розувастатин 10 mg (субстрат на BCRP) с единична доза фруквинтиниб 5 mg намалява AUC на розувастатин с 19%. Не се препоръчва коригиране на дозата на субстратите на BCRP при съпътстваща употреба с фруквинтиниб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват високоефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 2 седмици след последната доза фруквинтиниб.

Бременност

Липсват налични клинични данни за употребата на фруквинтиниб при бременни жени.

На базата на механизма си на действие фруквинтиниб има потенциал да причини увреждане на плода. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации на плода (вж. точка 5.3). FRUZAQLA не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с фруквинтиниб.

Ако фруквинтиниб се използва по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечението, тя трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за плода.

Кърмене

Безопасността при употребата на фруквинтиниб по време на кърмене не е установена. Не е известно дали фруквинтиниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Липсват данни при животни за екскрецията на фруквинтиниб в млякото на животни. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата при кърмене.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение и за 2 седмици след последната доза.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на фруквинтиниб върху човешкия фертилитет. Резултатите от проучвания при животни показват, че фруквинтиниб може да увреди мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фруквинтиниб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на фруквинтиниб може да се появи умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са хипертония (49,3%), анорексия (35,6%), протеинурия (35,5%), PPES (34,6%), хипотиреоидизъм (32,4%), дисфония (28,6%), диария (26,3%) и астения (24,5%).

Най-честите нежелани реакции степен ≥ 3 са хипертония (19,1%) и PPES (8,3%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са гастроинтестинален кръвоизлив (1,5%), пневмония (1,5%), хипертония (1,5%) и гастроинтестинална перфорация (1,3%).

Честотата на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е 7,6%. Най-честата нежелана реакция, водеща до прекратяване на лечението, е протеинурия (1,6%).

Честотата на намаляване на дозата поради нежелани реакции е 20,5%. Най-честите нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата, са PPES (6,4%), хипертония (3,7%) и протеинурия (3,4%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите реакции се основават на сборни данни от клинични проучвания с 911 пациенти с лекуван преди това mCRC. Пациентите с експозиция на най-малко 1 доза фруквинтиниб (5 mg) като монотерапия (5 mg веднъж дневно 3 седмици/1 седмица почивка) с медиана на времето 3,68 месеца.

Нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания или от постмаркетингова употреба на фруквинтиниб, са изброени в таблица 3 съгласно системо-органната класификация по MedDRA и по честота. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите реакции са на първо място. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните постмаркетингови данни). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени при пациенти с mCRC, лекувани с фруквинтиниб (N=911)

Системо-органна класификация	Категория по честота	Нежелани реакции Всички степени
Инфекции и инфестации	Чести	Пневмония Инфекция на горните дихателни пътища ¹ Бактериални инфекции ²
	Много чести	Тромбоцитопения ³
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Левкопения ⁴ Неутропения ⁵
	Много чести	Хипотиреоидизъм ⁶
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Анорексия ⁷
	Чести	Хипокалиемия
Нарушения на нервната система	Нечести	Синдром на задна обратима енцефалопатия*

Системо-органна класификация	Категория по честота	Нежелани реакции Всички степени
Съдови нарушения	Много често	Хипертония ⁸
	С неизвестна честота	Аортна дисекция [†]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много често	Дисфония ⁹
	Често	Епистаксис Болки в гърлото ¹⁰
Стомашно-чревни нарушения	Много често	Диария Стоматит ¹¹
	Често	Гастроинтестинален кръвоизлив ¹² Гастроинтестинална перфорация ¹³ Повишени панкреатични ензими ¹⁴ Орална болка ¹⁵
	Нечесто	Панкреатит ¹⁶
Хепатобилиарни нарушения	Много често	Повишена аспартат аминотрансфераза Повишен общ билирубин ¹⁷ Повишена аланин аминотрансфераза
	Нечесто	Холецистит ¹⁸
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много често	Синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия
	Често	Обрив ¹⁹
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много често	Дискомфорт, свързан с мускулно-скелетната система ²⁰ Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много често	Протеинурия ²¹
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много често	Астения Умора
	Често	Възпаление на лигавици
	Нечесто	Нарушено заздравяване на рани*, ²²

Данните за безопасност се основават на всички пациенти с mCRC, които са получили поне 1 доза (5 mg) монотерапия с фруквинтиниб (5 mg веднъж дневно 3 седмици/1 седмица почивка) в следните сборни проучвания: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 включително отворено изпитване за безопасността с въвеждаща кохорта от лица от японски произход; 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Съобщава се в клинични проучвания и при постмаркетингови условия.

†Съобщава се при постмаркетингови условия.

Следните термини представляват група от свързани събития, които описват заболяване, а не едно събитие:

¹Инфекцията на горните дихателни пътища включва назофарингит, фарингит, инфекция на горните дихателни пътища

²Бактериалните инфекции включват асимптоматична бактериурия, бактериална инфекция, бактериурия, целулит, колит, причинен от Clostridium difficile, инфекция с Clostridium difficile, сепсис, причинен от ентеробактерии, инфекция на пикочните пътища с Escherichia, фоликулит, фурункул, паронихия, стрептококов фарингит, стрептококова бактериемия, бактериална инфекция на пикочните пътища, стафилококова инфекция на пикочните пътища

³Тромбоцитопенията включва намален брой на тромбоцитите, тромбоцитопения

⁴Левкопенията включва левкопения, намален брой бели кръвни клетки

⁵Неутропенията включва неутропения, намален брой на неутрофилите

⁶Хипотиреоидизъмът включва повишаване на тиреостимулиращия хормон в кръвта, хипотиреоидизъм

⁷Анорексията включва намален апетит, загуба на тегло

⁸Хипертонията включва повишено диастолно кръвно налягане, повишено кръвно налягане, диастолна хипертония, хипертония, хипертонична криза

⁹Дисфонията включва афония, дисфония

- ¹⁰Болката в гърлото включва ларингеален дискомфорт, ларингеална болка, орофарингеален дискомфорт, орофарингеална болка
- ¹¹Стоматитът включва афтозна язва, язва на венците, язва в устата, стоматит, язва на езика
- ¹²Гастроинтестиналният кръвоизлив включва анален кръвоизлив, анастомозен кръвоизлив, стомашен кръвоизлив, гастроинтестинален кръвоизлив, хематохезия, хемороидален кръвоизлив, интестинален кръвоизлив, кръвоизлив в долната част на гастроинтестиналния тракт, ректален кръвоизлив, кръвоизлив в горната част на гастроинтестиналния тракт
- ¹³Гастроинтестиналната перфорация включва перфорация на стомаха, перфорация на стомашна язва, гастроинтестинална перфорация, интестинална перфорация, перфорация на дебелото черво, ректална перфорация, перфорация на тънките черва
- ¹⁴Повишените панкреатични ензими включват повишена амилаза, хиперамилаземия, хиперлипаземия, повишена липаза
- ¹⁵Оралната болка включва гингивална болка, орална болка, зъбобол
- ¹⁶Панкреатитът включва панкреатит, остър панкреатит
- ¹⁷Повишеният общ билирубин включва повишен конюгиран билирубин, повишен билирубин в кръвта, повишен неконюгиран билирубин в кръвта, хипербилирубинемия, жълтеница, холестатична жълтеница
- ¹⁸Холециститът включва холецистит, остър холецистит, инфекциозен холецистит
- ¹⁹Обривът включва обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив
- ²⁰Дискомфорт, свързан с мускулно-скелетната система включва болка в костите, мускулни спазми, мускулно-скелетна болка в гърдите, мускулно-скелетна болка, болка във врата, болка в крайниците
- ²¹Протеинурията включва албуминурия, наличие на протеин в урината, протеинурия
- ²²Нарушеното зарастване на рани включва нарушено зарастване, дехисценция на рани

Описание на избрани нежелани реакции

Данните за следните избрани нежелани реакции се основават на пациенти, които са получили най-малко 1 доза (5 mg) фруквинтиниб (5 mg веднъж дневно 3 седмици/1 седмица почивка) в три рандомизирани плацебо-контролирани проучвания (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Насоките за справяне с тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

Хипертония

Съобщава се за хипертония при 47,4% от пациентите в рамото на фруквинтиниб. Приблизително половината от тези събития са настъпили през първите 2 седмици след започване на лечението с фруквинтиниб. Съобщава се за събития на хипертония степен ≥ 3 при 18,4% от пациентите в рамото на фруквинтиниб. Медианата на времето до настъпването им при пациенти, лекувани с фруквинтиниб, е 15 дни (диапазон: 1 ден до 7,6 месеца). Трима пациенти (0,4%), лекувани с фруквинтиниб, са получили хипертонична криза. По-голямата част от събитията се подобряват или отзвучават след прекъсване или намаляване на дозата, което се наблюдава съответно при 3,1% и 3,7% от пациентите. При 0,5% от пациентите хипертонията е довела до окончателно прекратяване на лечението.

Хеморагични събития

Съобщава се за хеморагични събития при 26,5% от пациентите в рамото на фруквинтиниб и 14,6% в рамото на плацебо. Повечето хеморагични събития при пациенти, лекувани с фруквинтиниб, са леки до умерени по тежест (честотата на хеморагичните събития степен ≥ 3 е 2,0% в рамото на фруквинтиниб). Медианата на времето до настъпването им при пациентите, лекувани с фруквинтиниб е 23 дни (диапазон: 1 ден до 9,8 месеца). Съобщава се за летални събития, свързани с хеморагия при 0,5% от пациентите в рамото на фруквинтиниб. Честотата на хеморагичните инциденти, водещи до прекратяване на дозата, е 1,2%. Най-честите хеморагични реакции са гастроинтестинален кръвоизлив (7%) и епистаксис (5,6%). Най-често съобщаваното сериозно хеморагично събитие е гастроинтестинален кръвоизлив, който се съобщава при 1,5% от пациентите в рамото на фруквинтиниб в сравнение с 0,5% в групата на плацебо.

Перфорация на гастроинтестиналния (GI) тракт

Съобщава се за гастроинтестинална перфорация при 1,5% от пациентите в рамото на фруквинтиниб. Съобщава се за летална GI перфорация при 0,1% от пациентите, лекувани с фруквинтиниб. Най-честата проява на GI перфорация е интестинална перфорация (0,8%). Честотата на GI перфорация, водеща до прекратяване на приема, е 1,0%.

Протеинурия

Съобщава се за протеинурия при 32,9% от пациентите в рамото на фруквинтиниб. Повечето събития на протеинурия при пациенти, лекувани с фруквинтиниб, са леки до умерени по тежест (честотата на хеморагичните събития степен ≥ 3 е 2,8% в рамото на фруквинтиниб). Медианата на времето до настъпване при пациенти, лекувани с фруквинтиниб, е 28 дни (диапазон: 6 дни до 1,3 години). По-голямата част от събитията се подобряват или отзвучават след прекъсване или намаляване на дозата. При 1,8% от пациентите, лекувани с фруквинтиниб, протеинурията е довела до окончателно прекратяване на лечението.

Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (PPES)

Съобщава се за синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия при 32,7% от пациентите в рамото на фруквинтиниб. Честотата на PPES степен ≥ 3 PPES в рамото на фруквинтиниб е 8,5%. Медианата на времето до настъпването му при пациенти, лекувани с фруквинтиниб, е 20 дни (диапазон: 1 ден до 7,4 месеца). По-голямата част от събитията се подобряват или отзвучават след прекъсване или намаляване на дозата, което се наблюдава съответно при 6,4% и 6,3%. При 0,5% от пациентите PPES е довела до окончателно прекратяване на лечението.

Синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES)

Съобщава се за един случай (0,1%) на PRES (степен 4) при пациенти, получавали монотерапия с фруквинтиниб в клинични проучвания. PRES също се съобщава от постмаркетинговия опит. Всички събития на PRES отшумяват след лечение и прекратяване на приема.

Хипотиреоидизъм

Съобщава се за хипотиреоидизъм при 31,5% от пациентите в рамото на фруквинтиниб. Честотата на дисфункция на щитовидната жлеза степен ≥ 3 в рамото на фруквинтиниб е ниска (0,3%). Медианата на времето до настъпване при пациенти, лекувани с фруквинтиниб, е 56 дни (диапазон: 18 дни до 1,4 години). Няма събития, довели до намаляване на дозата или прекратяване на приема.

Инфекции

Инфекции са съобщавани при 23,4% от пациентите в рамото на фруквинтиниб и при 13,3% в рамото на плацебо. Повечето събития на инфекции при пациенти, лекувани с фруквинтиниб, са леки до умерени по тежест (инфекциите от степен ≥ 3 са 6% в рамото на фруквинтиниб). Сериозни инфекции са съобщавани при 4,1% от пациентите. Събития с летални инфекции са съобщавани при 1,0% от пациентите в рамото на фруквинтиниб. Честотата на инфекциите, довели до спиране на дозата, е 0,9%. Най-честата реакция на инфекция е инфекция на горните дихателни пътища (5,0%). Най-често съобщаваната сериозна инфекция е пневмония (1,4%).
Отклонения в изследванията на функционалните чернодробни показатели

Отклонения в изследванията на функционалните чернодробни показатели са докладвани при 36,4% от пациентите в рамото на фруквинтиниб и 23,5% в групата на плацебо. Повечето хепатобилиарни нарушения при пациенти, лекувани с фруквинтиниб, са леки до умерени по тежест (честотата на отклонения степен ≥ 3 на изследванията на чернодробна функция е 8,8% в рамото на фруквинтиниб). Най-често срещаните отклонения в изследванията на функционалните чернодробни показатели са повишаване на AST (18,1%), повишаване на

общия билирубин (18,3%) и повишаване на ALT (15,5%). Медианата на времето до настъпване при пациенти, лекувани с фруквинтиниб, е 28 дни (диапазон: 4 дни до 12 месеца). Сериозни отклонения в изследванията на функционалните чернодробни показатели са докладвани при 2,3% от пациентите. Летални отклонения в изследванията на функционалните чернодробни показатели са докладвани при 0,3% от пациентите в рамото на фруквинтиниб. Отклонения в изследванията на функционалните чернодробни показатели са довели до прекъсване и намаляване на дозата съответно при 4,6% и 2,0% от пациентите и до окончателно прекъсване при 1,5% от пациентите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Най-високата доза фруквинтиниб, изследвана в клинични проучвания, е 6 mg на ден. Ефектите от предозирането с фруквинтиниб са неизвестни и няма известен антидот за предозиране с фруквинтиниб. В случай на предозиране, прекъснете фруквинтиниб, като трябва да се предприемат общи поддържащи мерки и да се наблюдава до клинично стабилизиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, тирозин киназни инхибитори на рецептора на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR), ATC код: L01EK04

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Фруквинтиниб е селективен тирозин киназен инхибитор на VEGFR-1, -2 и -3 с антитуморни ефекти в резултат на потискане на туморната ангиогенеза.

Сърдечна електрофизиология

Не е наблюдавано удължаване на коригирания спрямо сърдечната честота QT (QTc) интервал (> 10 милисекунди) при препоръчителната доза фруквинтиниб. Анализът на съотношението концентрация-QT (N=205) не дава доказателства за връзка между плазмените концентрации на фруквинтиниб и промените в QTc интервала спрямо изходното ниво.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на фруквинтиниб плюс най-доброто поддържащо лечение (BSC) е оценена в рандомизирано, плацебо-контролирано, двойносляпо, проучване фаза III (FRESCO-2) при пациенти с mCRC, лекувани преди това със, но не само, оксалиплатин или базирани на иринотекан химиотерапии. Клиничната ефикасност на фруквинтиниб в проучването FRESCO-2 е описана по-долу.

Проучване FRESCO-2

Клиничната ефикасност и безопасност на фруквинтиниб са оценени в глобално, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза III (FRESCO-2) при 691 пациенти с mCRC, които преди това са лекувани със стандартни одобрени

терапии, включително с химиотерапия на базата на флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан, анти-VEGF биологична терапия, анти-EGFR терапия, ако RAS е от див тип, и заболяването е прогресирало или са проявили непоносимост към трифлуридин/типирацил и/или регорафениб. Счита се, че пациентите имат непоносимост към трифлуридин/типирацил или регорафениб, ако са получили поне 1 доза от което и да е средство и терапията им е преустановена по причини, различни от прогресивно заболяване. Пациентите с MSI-H или dMMR тумори преди са лекувани с инхибитори на имунни контролни точки, а пациентите с тумори с BRAF V600E мутация преди са лекувани с BRAF инхибитор, ако е одобрен и наличен в съответната страна или регион на пациента. Рандомизацията е стратифицирана по предшестваща терапия (трифлуридин/типирацил спрямо регорафениб спрямо трифлуридин/типирацил и регорафениб), RAS статус (див тип спрямо мутантен) и продължителност на метастатичното заболяване (≤ 18 месеца спрямо > 18 месеца).

Пациентите с функционален статус по Източната кооперативна група по онкология (ECOG) ≥ 2 , левокамерна фракция $\leq 50\%$, систолично кръвно налягане > 140 mm Hg или диастолично кръвно налягане > 90 mm Hg, протеин в урината ≥ 1 g/24h или телесно тегло < 40 kg са изключени. Първичната крайна точка за ефикасност е общата смъртност (OS). Ключовата вторична крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия (PFS, оценена от изследователя с помощта на критерии за оценка на отговора при солидни тумори [RECIST], версия 1.1), а другите подкрепящи вторични крайни точки включват честота на контрол на заболяването.

Общо са рандомизирани 691 пациенти (2:1) за перорално получаване на фруквинтиниб 5 mg веднъж дневно (N=461) плюс BSC или плацебо перорално веднъж дневно (N=230) плюс BSC (означени по-нататък съответно като фруквинтиниб и плацебо), за 21 дни на лечение, последвано от 7 дни прекъсване на лечението в 28-дневен цикъл на лечение.

Сред 691-те рандомизирани пациенти средната възраст е 64 години (диапазон: 25 до 86), с 47% ≥ 65 години. 55,7% от пациентите са мъже, 80,9% са от бялата раса, с функционален статус по ECOG 0 (43,1%) или 1 (56,9%). Туморна RAS от див тип се съобщава при 36,9% от пациентите при влизане в проучването. Медианата на продължителността на метастатичното заболяване е 39 месеца (диапазон: 6 месеца до 16,1 години). Медианата на броя на предишните линии на терапия за метастатично заболяване е 4 (диапазон: 2 до 16).

В допълнение към лечението с химиотерапия на базата на флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан, 96,4% от пациентите са получавали предшестваща анти-VEGF терапия, 38,8% са получавали предшестваща анти-EGFR терапия, 52,2% са получавали трифлуридин/типирацил и 8,4% са получавали регорафениб, а 39,4% са получавали трифлуридин/типирацил и регорафениб, 4,6% са получавали имунотерапия и 2,3% са получавали BRAF инхибитор.

Във FRESCO-2 добавянето на фруквинтиниб към BSC е довело до статистически значимо подобрене на OS и PFS в сравнение с плацебо плюс BSC (вж. таблица 4 и фигура 1).

Таблица 4: Резултати за ефикасност от проучването FRESCO-2

Крайна точка	Фруквинтиниб (N=461)	Плацебо (N=230)
OS		
Медиана в месеци (95% CI)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Коефициент на опасност ¹ (95% CI)	0,66 (0,55; 0,80)	
р-стойност ²	< 0,001	
PFS ³		
Медиана в месеци (95% CI)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Коефициент на риск (95% CI)	0,32 (0,27 до 0,39)	
р-стойност ²	< 0,001	

Съкращения: CI=доверителен интервал; HR=коефициент на риск; N=брой пациенти; OS=обща преживяемост; PFS=преживяемост без прогресия

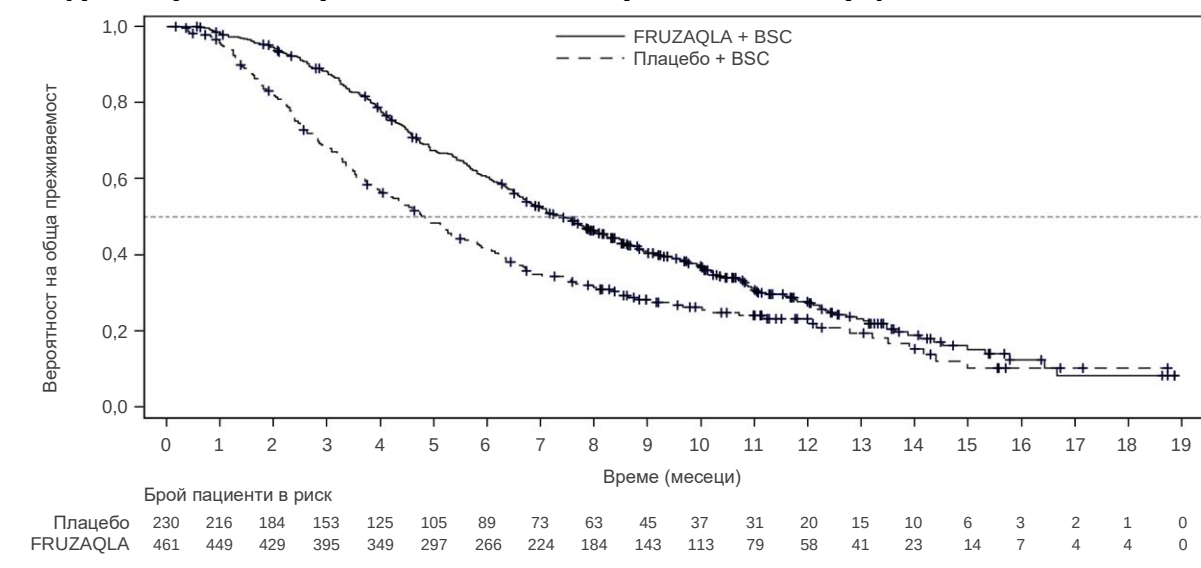
Медианата на OS и PFS са изчислени с помощта на метода на Kaplan-Meier.

¹HR и неговият 95% CI са оценени с помощта на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска (отчитайки стратификационните фактори), в който рамото на лечение е единствената ковариата в модела.

²р-стойността (2-странна) е изчислена с помощта на стратифициран логаритмичен рангов тест за отчитане на стратификационните фактори.

³Оценява се от изследователя с помощта на RECIST, версия 1.1

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост в проучването FRESCO-2



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с FRUZAQLA във всички подгрупи на педиатричната популация при метастатичен колоректален карцином (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на фруквинтиниб медианата на времето за достигане на пикова плазмена концентрация на фруквинтиниб (T_{max}) е приблизително 2 часа. Фруквинтиниб показва втори пик на абсорбция приблизително 24 часа след приложението на лекарството. След повторно прилагане веднъж дневно, експозицията на фруквинтиниб (C_{max} и $AUC_{0-24ч.}$) се

повишава пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 1 до 6 mg (0,2 до 1,2 пъти препоръчителната доза). След прилагане на фруквинтиниб 5 mg веднъж дневно в продължение на 21 дни със 7 дни почивка от всеки 28-дневен цикъл при пациенти с напреднали солидни тумори, стационарно състояние на фруквинтиниб се постига след 14 дни, а средната стойност на кумулиране, въз основа на $AUC_{0-24ч.}$, е 4-кратна спрямо единична доза. При препоръчителната доза 5 mg фруквинтиниб средните геометрични (%CV) C_{max} и $AUC_{0-24ч.}$ на фруквинтиниб в стационарно състояние са съответно 300 ng/ml (28%) и 5 880 ng*ч./ml (29%).

Влияние на храна

В сравнение със състоянието на гладно, богатата на мазнини храна няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на фруквинтиниб при здрави участници. Фруквинтиниб може да се приема със или без храна.

Разпределение

Привидният обем на разпределение на фруквинтиниб е приблизително 48,5 l. Свързването на фруквинтиниб с плазмените протеини е приблизително 95% *in vitro* и основно се свързва с човешки серумен албумин.

Биотрансформация

Фруквинтиниб се метаболизира от множество ензими, включително CYP450 (субфамилия CYP3A и CYP2C) и различни от CYP450 ензимни системи. Проучването *in vivo* на метаболизма и баланса на масата на [14C] белязан фруквинтиниб показва, че фруквинтиниб съществува главно в човешката плазма в неговата непроменена форма, което представлява приблизително 72% от общата експозиция в плазмата, а образуването посредством CYP3A4, N-деметил метаболит на фруквинтиниб представлява приблизително 17% от общата експозиция в плазмата. Други метаболитни пътища включват на много места моноокисление, O-деметиране, N-деметиране, образуване на O-дехиназолинов пръстен и амидна хидролиза. Метаболитите от фаза II са главно конюгати на глюкуроновата киселина и сярната киселина с продукти от фаза I.

In vitro проучвания

Цитохром P450 ензими

CYP3A4 е основният ензим сред CYP изоформите, участващи в метаболизма на фруквинтиниб, с малък принос на CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Фруквинтиниб не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A или индуктор на CYP1A2, CYP2B6, CYP3A в терапевтично значими концентрации.

Транспортерни системи

Фруквинтиниб не е субстрат на Р-гликопротеин (P-gp), на транспортиращите органични аниони протеини (OATP)1B1 или OATP1B3. Фруквинтиниб инхибира Р гликопротеин (P gp) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) по дозозависим начин *in vitro* и демонстрира рН-зависима разтворимост във вода. Фруквинтиниб не е инхибитор на OATP1B1, OATP1B3, на органичния анионен транспортер (OAT)1, OAT3, органичния катионен транспортер (OCT)2, протеина за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE)1 или MATE2-K в терапевтично значими концентрации.

Елиминиране

Привидният клирънс (CL/F) на фруквинтиниб е 14,8 ml/мин. в стационарно състояние след прилагане веднъж дневно при пациенти с напреднали солидни тумори. Средният полуживот на елиминиране на фруквинтиниб е приблизително 42 часа.

След приложение на единична доза 5 mg радиоизотопно белязан фруквинтиниб при здрави участници, приблизително 60% от дозата се открива в урината (0,5% от дозата като непроменен фруквинтиниб), а 30% от дозата се открива във фецеса (5% от дозата като непроменен фруквинтиниб).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационните фармакокинетични анализи, леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) 30 до 89 ml/мин.) няма клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на фруквинтиниб. Във фармакокинетично проучване AUC_{0-inf} и C_{max} на несвързан фруквинтиниб са сходни при пациенти с умерено (CrCL 30 – 59 ml/мин., N = 8) или тежко (CrCL 15 – 29 ml/мин., N = 8) бъбречно увреждане в сравнение с при пациентите с нормална бъбречна функция (CrCL $\geq$ 90 ml/мин. N = 8).

Чернодробно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на фруквинтиниб между пациенти с нормална чернодробна функция и пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин $\leq$ ULN с AST над ULN или общ билирубин > 1 до 1,5 пъти ULN с каквато и да е AST) въз основа на популационни фармакокинетични анализи. Въз основа на специално фармакокинетично проучване за чернодробно увреждане, след приложение на единична перорална доза 2 mg фруквинтиниб, не са наблюдавани клинично значими разлики в нормализираната спрямо дозата AUC на фруквинтиниб при участници с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B) в сравнение с участници с нормална чернодробна функция.

Възраст, телесно тегло, пол или раса

Популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта (18 до 82 години), телесното тегло (48 до 108 kg), полът или расата нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на фруквинтиниб.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с фруквинтиниб при пациенти под 18 годишна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за многократно приложение и репродуктивна токсичност е наблюдавана токсичност при средни плазмени концентрации на фруквинтиниб под очакваните терапевтични концентрации при хора.

Токсичност при многократно приложение

При проучвания за токсичност при многократно приложение при животни основните ефекти върху целевите органи са идентифицирани в гастроинтестиналния тракт, хепатобилиарната система, имунната система, скелетната система (бедрена кост и зъби), бъбреците, хемопоетичната система и надбъбречната жлеза и изглеждат свързани с фармакологията на инхибирането на VEGFR и/или нарушаването на сигналия път на VEGF. Всички находки са обратими след 4 седмици без лечение, с изключение на скелетната система (счупени/загубени зъби).

Нарушение на фертилитета

При проучване за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове, индексът на репродукция при мъжките и женските намалява при експозиции съответно приблизително 3,2 и

0,8-кратни на човешките AUC. В същото проучване са наблюдавани дозозависими увеличения на преимплантационните загуби.

Репродуктивна токсичност

При проучване на ембриофеталното развитие при плъхове са наблюдавани ембриотоксични и тератогенни ефекти при субклинични нива на експозиция при липса на прекомерна токсичност за майката, състояща се от фетални външни, висцерални и скелетни малформации. Малформациите засягат основно главата, опашката, езика, кръвоносните съдове, сърцето, тимуса и развиващия се скелет (по-специално прешлените).

Генотоксичност

Не са наблюдавани данни за генотоксичност при *in vitro* и *in vivo* проучвания.

Канцерогенеза

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с фруквинтиниб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Царевично нишесте
Целулоза, микрокристална (E460)
Талк (E553b)

Състав на капсулата (само на твърдите капсули от 1 mg)

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Тартразин (E102)
Сънсет жълто FCF (E110)

Състав на капсулата (само на твърдите капсули от 5 mg)

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Алура червено AC (E129)
Брилянтно синьо FCF (E133)

Печатно мастило

Шеллак (E904)
Пропиленгликол (E1520)
Калиев хидроксид
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) (45 ml) със защитена от деца капачка от полипропилен (PP) и контейнерче от HDPE със сушител, съдържащ силикагел. Сушителят трябва да се съхранява в бутилката.

Всяка бутилка съдържа 21 твърди капсули. Всяка бутилка е опакована в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Ирландия

medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1827/001

EU/1/24/1827/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАН/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ 1 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FRUZAQLA 1 mg твърди капсули
фруквинтиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 1 mg фруквинтиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт съдържа тартазин (E102) и сънсет жълто FCF (E110).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не изваждайте сушителя от бутилката.
Да не се поглъща сушителят.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1827/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

FRUZAQLA 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 1 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FRUZAQLA 1 mg твърди капсули
фруквинтиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 1 mg фруквинтиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт съдържа тартазин (E102) и сънсет жълто FCF (E110).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не изваждайте сушителя от бутилката.
Да не се поглъща изсушителят.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1827/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ 5 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FRUZAQLA 5 mg твърди капсули
фруквинтиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 5 mg фруквинтиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт съдържа Алура червено АС (E129).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Прочетете листовката преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не изваждайте сушителя от бутилката.
Да не се поглъща сушителят.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1827/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

FRUZAQLA 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 5 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FRUZAQLA 5 mg твърди капсули
фруквинтиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 5 mg фруквинтиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт съдържа Алура червено АС (E129).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Прочетете листовката преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не изваждайте сушителя от бутилката.
Да не се поглъща сушителят.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1827/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

В. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

FRUZAQLA 1 mg твърди капсули FRUZAQLA 5 mg твърди капсули фруквинтиниб (fruquintinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява FRUZAQLA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете FRUZAQLA
3. Как да приемате FRUZAQLA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате FRUZAQLA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява FRUZAQLA и за какво се използва

FRUZAQLA съдържа активното вещество фруквинтиниб - вид лекарство против рак, наречено киназен инхибитор.

FRUZAQLA се използва за лечение на възрастни пациенти с рак на дебелото черво или ректума (колоректален), който се е разпространил в други части на тялото (метастатичен). Използва се, когато други лечения не са подействали или когато други лечения не са подходящи за Вас.

Как действа FRUZAQLA

За да растат, раковите клетки се нуждаят от нови кръвоносни съдове. FRUZAQLA спира туморите да образуват нови кръвоносни съдове, което забавя растежа и разпространението на рака.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа това лекарство или защо Ви е предписано, моля, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете FRUZAQLA

Не приемайте FRUZAQLA

- ако сте алергични към фруквинтиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете FRUZAQLA или по всяко време по време на лечението, ако имате някое от следните заболявания:

- **високо кръвно налягане.** Вашият лекар трябва да се увери, че кръвното Ви налягане е под контрол преди да започнете и докато приемате това лекарство.
- **проблеми, свързани с кръвоизливи.** Уведомете Вашия лекар, ако имате или сте имали проблеми, свързани с кръвоизливи или ако приемате варфарин, аценокумарол или други лекарства за разреждане на кръвта, за да предотвратите образуването на кръвни съсиреци.
- **сериозни проблеми със стомаха и червата,** поради образуван отвор в стената на червата (известна като гастроинтестинална перфорация). Ако имате сериозни проблеми със стомаха и червата, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.
- **проблеми с бъбреците** (проявяват се чрез наличие на протеин в урината).
- всякакви **кожни проблеми,** които могат да включват зачервяване, болка, подуване или мехури по дланите на ръцете или стъпалата на краката.
- скорошно **силно и продължително главоболие, зрителни смущения, гърчове или променен психичен статус** (като объркване, загуба на памет или загуба на ориентация). Ако Вие или хората около Вас забележите някоя от тези промени, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.
- незараснала рана или ако наскоро сте имали или ще имате хирургична процедура. FRUZAQLA може да повлияе **върху заздравяването на раните.**
- **скорошни проблеми, свързани с кръвни съсиреци** във вените и артериите Ви (видове кръвоносни съдове), включително инсулт, инфаркт, емболия или тромбоза.

Вашият лекар може да Ви предпише други лекарства, за да предотврати по-тежки усложнения и да намали симптомите. Вашият лекар може да отложи следващата доза FRUZAQLA или да спре лечението Ви с FRUZAQLA.

Деца и юноши

FRUZAQLA не е показана за употреба при деца и юноши за лечение на рак на дебелото черво или ректума, който се е разпространил в други части на тялото.

Други лекарства и FRUZAQLA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Най-вече информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате лекарства, използвани за лечение на туберкулоза или някои други инфекции, като рифампицин.

Бременност

FRUZAQLA не е проучен при бременни жени. Предвид това как действа, FRUZAQLA не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо, тъй като може да увреди все още нероденото бебе. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на това лекарство по време на бременност.

Контрацепция за жени

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват високоефективни контрацептивни методи по време на лечението и за най-малко 2 седмици след последната доза FRUZAQLA. Говорете с Вашия лекар за най-подходящата контрацепция за Вас.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Не е известно дали FRUZAQLA преминава в кърмата и не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Не трябва да кърмите по време на лечението с това лекарство и най-малко 2 седмици след последната доза FRUZAQLA. Обсъдете с Вашия лекар кой е най-добрият начин на хранене за бебето Ви през това време.

Шофиране и работа с машини

FRUZAQLA повлиява в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Може да се почувствате уморени след прием на FRUZAQLA. Не шофирайте и не използвайте инструменти или машини, ако имате симптоми, които засягат способността Ви да се концентрирате и реагирате.

FRUZAQLA съдържа

Тартразин (E102) и сънсет жълто FCF (E110) само в капсулите от 1 mg. Това са оцветители, които могат да причинят алергични реакции.

Алура червено AC (E129) само в капсулите от 5 mg. Това е оцветител, който може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате FRUZAQLA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителна доза

Препоръчителната доза е 5 милиграма (mg), приемана веднъж дневно, приблизително по едно и също време всеки ден, в продължение на 21 дни, последвано от 7 дни почивка (без лекарството). Това е 1 цикъл на лечение.

В зависимост от това как реагирате на лечението и според възможните нежелани реакции, Вашият лекар може да Ви помоли да промените дозата към по-ниска или да спрете временно или окончателно лечението.

Как се приема FRUZAQLA

- Приемайте FRUZAQLA със или без храна.
- Поглъщайте капсулата цяла с вода или друга напитка.
- Капсулите не трябва да се дъвчат, разтварят или отварят, тъй като потенциалните ефекти от неприемането на капсулата цяла не са известни.
- Ако имате или смятате, че може да имате затруднения с преглъщането на цели капсули, говорете с Вашия лекар преди да започнете лечението.

Колко време да приемате FRUZAQLA

Вашият лекар ще Ви проследява редовно. Обикновено ще продължите да приемате FRUZAQLA, докато действия и нежеланите реакции са приемливи.

Ако сте приели повече от необходимата доза FRUZAQLA

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте приели повече от предписаната доза. Може да се наложи да получите медицинска помощ и Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на FRUZAQLA.

Ако сте пропуснали да приемете FRUZAQLA

Ако остават по-малко от 12 часа до следващата Ви доза, не приемайте пропуснатата доза и вземете следващата, както е планирано.

Ако остават повече от 12 часа до следващата Ви доза, приемете пропуснатата доза и вземете следващата, както е планирано.

Ако повърнете след прием на FRUZAQLA, не вземайте друга капсула вместо нея. Продължете да приемате следващата си доза в обичайното време.

Преди спиране на лечението с FRUZAQLA

Не спирайте приема на лекарството, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции могат да възникнат при това лекарство:

Сериозни нежелани реакции

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции.

Високо кръвно налягане

Уведомете Вашия лекар, ако получите следните симптоми:

- силно главоболие
- замаяност или световъртеж
- объркване
- силна болка в гърдите.

Кръвоизлив

FRUZAQLA може да причини тежък кръвоизлив в храносмилателната система, като например в стомаха, гърлото, ректума или червата. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако имате следните симптоми:

- кръв в изпражненията Ви или черни изпражнения
- кръв в урината ви
- стомашни болки
- изкашляне/повръщане на кръв.

Сериозни проблеми със стомаха и червата поради гастроинтестинална перфорация

Лечението с FRUZAQLA може да доведе до гастроинтестинална перфорация.

Незабавно потърсете медицинска помощ, ако имате следните симптоми:

- изкашляне/повръщане на кръв
- силна стомашна (коремна) болка или стомашна болка, която не изчезва
- червени или черни изпражнения.

Обратим оток на мозъка (синдром на задна обратима енцефалопатия)

Незабавно потърсете спешна медицинска помощ и се обадете на Вашия лекар, ако имате следните симптоми:

- главоболие
- объркване
- гърчове
- промени в зрението.

Други странични ефекти

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намален брой тромбоцити (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва) в кръвните Ви изследвания (тромбоцитопения), в резултат лесно се получават синини или кръвоизливи
- намалена активност на щитовидната жлеза (хипотиреозидизъм), което може да причини умора, наддаване на тегло и промени на кожата и косата
- загуба на тегло и намален апетит (анорексия)
- високо кръвно налягане (хипертония)

- промени в гласа или дрезгав глас (дисфония)
- чести или редки изхождания (диария)
- болезненост или сухота в устата, рани или язви в устата (стоматит)
- повишени нива на чернодробните ензими в кръвните изследвания, включително аспартат аминотрансфераза и аланин аминотрансфераза
- повишени нива на билирубин в кръвта (отклонения в изследванията на функционалните чернодробни показатели)
- зачервяване, болка, мехури и подуване на дланите на ръцете и стъпалата на краката (синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия)
- болка в костите, мускулите, гърдите или шията (дискомфорт, свързан с мускулно-скелетната система)
- болки в ставите (артралгия)
- белтък в урината (протеинурия)
- слабост, липса на сила и енергия, прекомерна умора (астения/умора).

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция на белите дробове (пневмония)
- инфекция на носа и гърлото (горните дихателни пътища)
- бактериална инфекция
- намален брой бели кръвни клетки в кръвните Ви изследвания (левкопения), което може да увеличи риска от инфекция
- намален брой неутрофили (вид бели кръвни клетки) в кръвните Ви изследвания (неутропения), което може да увеличи риска от инфекция
- ниски нива на калий в кръвните изследвания (хипокалиемия)
- кървене от носа (епистаксис)
- болки в гърлото
- кръвоизлив в храносмилателната система, като например в стомаха, ректума или червата (гастроинтестинален кръвоизлив)
- образуване на отвор в стомаха (стомашно-чревна перфорация)
- повишени нива на панкреатичните ензими в кръвните изследвания (което може да е признак за проблеми с панкреаса)
- зъбобол, болки във венците или устните (болка в устата)
- обрив
- рани в устата (възпаление на лигавицата).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- обратим оток на мозъка (синдром на задна обратима енцефалопатия)
- болка в областта на стомаха, гадене, повръщане и висока температура, които могат да бъдат симптоми на възпаление на панкреаса (панкреатит)
- силна болка в горната дясна или централната част на корема, гадене и повръщане, които могат да бъдат симптоми на възпаление на жлъчния мехур (холецистит)
- забавено заздравяване на рани.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- внезапна, силна болка в корема, гърдите или гърба, която може да е симптом на разкъсване на стената на аортата (аортна дисекция).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате FRUZAQLA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия за съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа FRUZAQLA

FRUZAQLA 1 mg твърди капсули

- Активно вещество: фруквинтиниб. Всяка твърда капсула съдържа 1 mg фруквинтиниб.
- Други съставки:
 - Капсулно съдържимо: царевично нишесте, микрокристална целулоза (E460), талк (E553b)
 - Състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), тартразин (E102), сънсет жълто FCF (E110)
 - Печатно мастило: шеллак (E904), пропиленгликол (E1520), калиев хидроксид, черен железен оксид (E172).

FRUZAQLA 5 mg твърди капсули

- Активно вещество: фруквинтиниб. Всяка твърда капсула съдържа 5 mg фруквинтиниб.
- Други съставки:
 - Капсулно съдържимо: царевично нишесте, микрокристална целулоза (E460), талк (E553b)
 - Състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), Алура червено AC (E129), брилянтно синьо FCF (E133)
 - Печатно мастило: шеллак (E904), пропиленгликол (E1520), калиев хидроксид, черен железен оксид (E172).

Как изглежда FRUZAQLA и какво съдържа опаковката

FRUZAQLA 1 mg твърди капсули (приблизителна дължина 16 mm) са бели с жълто капаче, с отпечатан надпис „HM013“, който е над означението „1mg“.

FRUZAQLA 5 mg твърди капсули (приблизителна дължина 19 mm) са бели с червено капаче, с отпечатан надпис „HM013“, който е над означението „5 mg“.

Всяка бутилка съдържа 21 твърди капсули и сушител. Сушителят е абсорбиращ влагата материал, поместен в малък контейнер, за да предпази капсулите от влага.

Сушителят трябва да се съхранява в бутилката. Не поглъщайте сушителя.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.