

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FRUZAQLA 1 mg hårde kapsler
FRUZAQLA 5 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

FRUZAQLA 1 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 1 mg fruquintinib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 1 mg hård kapsel indeholder følgende farvestoffer: 0,0247 mg tartrazin (E102) og 0,0004 mg Sunset Yellow FCF (E110).

FRUZAQLA 5 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 5 mg fruquintinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 5 mg hård kapsel indeholder 0,1829 mg af farvestoffet, Allura Red AC (E129).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

FRUZAQLA 1 mg hårde kapsler

Uigennemsigtig hård gelatinekapsel, størrelse 3 (omtrentlig længde 16 mm), med gul hætte og hvid bund præget med "HM013" og "1mg" med sort blæk.

FRUZAQLA 5 mg hårde kapsler

Uigennemsigtig hård gelatinekapsel, størrelse 1 (omtrentlig længde 19 mm), med rød hætte og hvid bund præget med "HM013" og "5mg" med sort blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

FRUZAQLA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med metastatisk kolorektalkræft (mCRC), som tidligere er blevet behandlet med tilgængelige standardbehandlinger, herunder fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecanbaserede kemoterapier, VEGF-hæmmere og EGFR-hæmmere, og som er progredieret på eller er intolerante overfor behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.

4.2 Dosering og administration

FRUZAQLA skal initieres af en læge med erfaring i administration af kræftbehandling.

Dosering

Den anbefalede dosis fruquintinib er 5 mg (én 5 mg kapsel) én gang dagligt på omtrent samme tidspunkt hver dag i 21 på hinanden følgende dage, efterfulgt af en 7-dages hvileperiode, hvilke tilsammen udgør en komplet cyklus på 28 dage.

Behandlingsvarighed

Behandling med fruquintinib skal fortsættes, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet forekommer.

Glemte doser eller opkastning

Hvis en dosis springes over med mindre end 12 timer, skal den tages, og den næste dosis skal tages som planlagt.

Hvis en dosis springes over med mere end 12 timer, skal den ikke tages, og den næste dosis skal tages som planlagt.

Hvis en patient kaster op efter at have taget en dosis, må patienten ikke tage den samme dosis den samme dag, men skal genoptage den sædvanlige, ordinerede dosering den følgende dag.

Dosisjusteringer pga. bivirkninger

Dosen skal ændres på baggrund af sikkerhed og tolerabilitet. Fruquintinib skal seponeres permanent for patienter, der ikke kan tolerere en dosis på 3 mg én gang dagligt. Den anbefalede plan for dosisnedsættelse i tilfælde af bivirkninger er anført i Tabel 1.

Tabel 1: Anbefalet plan for dosisnedsættelse for FRUZAQLA

Plan for dosisnedsættelse	Dosis og tidsplan	Antal kapsler og styrke
Første dosisnedsættelse	4 mg én gang dagligt	Fire 1 mg kapsler én gang dagligt
Anden dosisnedsættelse	3 mg én gang dagligt	Tre 1 mg kapsler én gang dagligt

De anbefalede dosisændringer i tilfælde af bivirkninger er anført i Tabel 2.

Tabel 2: Anbefalet dosisændring for FRUZAQLA i tilfælde af bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad ¹	Dosisændring
Hypertension	Grad 3	- Afbryd behandlingen, hvis hypertension af grad 3 vedvarer på trods af indledning eller ændring af blodtryks-sænkende behandling. - Hvis hypertension forbedres til grad 1 eller <i>baseline</i>, skal behandlingen genoptages ved en nedsat dosis i henhold til tabel 1. Seponer permanent, hvis patienten stadig oplever hypertension af grad 3 med en dosis på 3 mg dagligt.
	Grad 4	Seponer permanent.
Hæmoragiske hændelser	Grad 2	- Afbryd behandlingen, indtil blødningen stopper helt eller forbedres til grad 1. - Genoptag behandlingen ved en nedsat dosis i henhold til tabel 1. Seponer permanent, hvis patienten stadig oplever hæmoragiske hændelser af grad 2 med en dosis på 3 mg dagligt.
	Grad ≥ 3	Seponer permanent.
Proteinuri	≥ 2 g / 24 timer	- Afbryd behandlingen, indtil proteinuri stopper helt eller er < 1 g / 24 timer (grad 1). - Genoptag behandlingen ved en nedsat dosis i henhold til tabel 1. Seponer permanent, hvis patienten stadig oplever ≥ 2 g / 24 timer-proteinuri med en dosis på 3 mg dagligt.
		Seponer permanent ved nefrotisk syndrom.
Unormal leverfunktionstest	Unormale leverfunktionsværdier af grad 2 eller 3	- Afbryd behandlingen, indtil den unormale leverfunktionsværdi forbedres til grad 1 eller <i>baseline</i>. - Genoptag behandlingen ved en nedsat dosis i henhold til tabel 1. Seponer permanent, hvis patienten stadig oplever unormale leverfunktionsværdier af grad 2 eller 3 med en dosis på 3 mg dagligt.
	Forhøjelse af grad ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) af enten alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) med samtidig forhøjelse af total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ ved fravær af kolestase; Unormale leverfunktionsværdier af grad 4	Seponer permanent.

Bivirkning	Sværhedsgrad ¹	Dosisændring
Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom (PPES)	Grad 2	• Administrer understøttende behandling. • Afbryd behandlingen, indtil PPES forbedres til grad 1 eller <i>baseline</i>. • Genoptag behandlingen ved samme dosisniveau.
	Grad 3	• Administrer understøttende behandling. • Afbryd behandlingen, indtil PPES forbedres til grad 1 eller <i>baseline</i>. • Genoptag behandlingen ved en nedsat dosis i henhold til tabel 1. Sponer permanent, hvis patienten stadig oplever grad 3-PPES med en dosis på 3 mg dagligt.
Andre bivirkninger	Grad 3	• Afbryd behandlingen, indtil bivirkningen forbedres til grad 1 eller <i>baseline</i>. • Genoptag behandlingen ved en nedsat dosis i henhold til tabel 1. Sponer permanent, hvis patienten stadig oplever andre grad 3-bivirkninger med en dosis på 3 mg dagligt.
	Grad 4	Sponer. Overvej at genoptage behandlingen ved en nedsat dosis i henhold til tabel 1, hvis toksiciteten forbedres til grad 1 eller <i>baseline</i>, og den potentielle fordel opvejer risiciene.

¹Klassificeret ifølge National Cancer Institute's fælles terminologikriterier for bivirkninger. version 5.0 (NCI CTCAE v5).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

FRUZAQLA frarådes til brug hos patienter med svært nedsat leverfunktion, eftersom FRUZAQLA ikke er blevet undersøgt hos denne population.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter i alderen 65 år eller derover.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af FRUZAQLA hos den pædiatriske population til indikationen metastatisk kolorektalkræft.

Administration

FRUZAQLA er til oral anvendelse.

Kapslerne kan tages med eller uden mad og skal synkes hele.

Kapslerne må ikke tygges, opløses eller åbnes, da de potentielle virkninger af disse handlinger er ukendte.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypertension

Der er indberettet hypertension, herunder hypertensiv krise, for patienter behandlet med fruquintinib (se pkt. 4.8). Præeksisterende hypertension skal overvåges og kontrolleres tilstrækkeligt i overensstemmelse med gældende klinisk praksis, inden behandling med fruquintinib påbegyndes.

Hypertension bør om nødvendigt behandles medicinsk med blodtryksænkende lægemidler og justering af fruquintinib-dosen (se pkt. 4.2). Fruquintinib skal seponeres permanent i tilfælde af hypertension, der ikke kan kontrolleres med blodtryksænkende behandling eller hos patienter med hypertensiv krise.

Hæmorrhagiske hændelser

Der er indberettet hæmorrhagiske hændelser for patienter, der blev behandlet med fruquintinib, herunder hændelser i mave-tarm-kanalen (se pkt. 4.8). Der er indberettet alvorlige og nogle gange dødelige blødningshændelser for patienter behandlet med fruquintinib.

Hæmatologiske- og koagulative parametre skal overvåges i overensstemmelse med gældende klinisk praksis hos patienter med blødningsrisiko, herunder patienter, der behandles med antikoagulantia eller andre samtidige lægemidler, som øger blødningsrisikoen. I tilfælde af svær blødning, der kræver øjeblikkelig medicinsk intervention, skal fruquintinib seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Gastrointestinal perforation

Der er indberettet gastrointestinal perforation, herunder dødelige hændelser, for patienter behandlet med fruquintinib (se pkt. 4.8).

Symptomer på gastrointestinal perforation skal overvåges periodisk under behandling med fruquintinib.

Fruquintinib skal seponeres permanent hos patienter, der udvikler gastrointestinal perforation.

Proteinuri

Der er forekommet proteinuri hos patienter behandlet med fruquintinib.

Proteinuri skal kontrolleres inden indledning af og under behandling med fruquintinib i overensstemmelse med gældende klinisk praksis. Hvis der måles proteinuri ≥ 2 g/24 timer med urinstix, kan det blive nødvendigt at afbryde, justere eller seponere dosis. Fruquintinib skal seponeres permanent hos patienter, der udvikler nefrotisk syndrom (se pkt. 4.2).

Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPES)

PPES er den hyppigst indberettede dermatologiske bivirkning (se pkt. 4.8).

Hvis der detekteres hudreaktioner af grad ≥ 2 , kan det være nødvendigt at afbryde, justere eller seponere dosis (se pkt. 4.2).

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

PRES er blevet indberettet hos 1 patient (0,1 %), der blev behandlet med fruquintinib i kliniske forsøg (se også pkt. 4.8). PRES er en sjælden neurologisk lidelse, der kan give hovedpine, krampeanfald, sløvhed, forvirring, ændret mental funktion, blindhed og andre visuelle eller neurologiske forstyrrelser, med eller uden associeret hypertension. En diagnose med PRES skal bekræftes med hjernescanning, helst MR-scanning. For patienter, der udvikler PRES, anbefales seponering af fruquintinib sammen med kontrol af hypertension og understøttende medicinsk behandling af andre symptomer.

Forringet sårheling

Der er indberettet forringet sårheling hos 1 patient (0,1 %), der blev behandlet med fruquintinib i kliniske forsøg.

Patienter anbefales at stoppe med at tage fruquintinib i mindst 2 uger inden operation. Fruquintinib bør ikke genoptages i mindst 2 uger efter operation, som klinisk indiceret, når der er tegn på tilstrækkelig sårheling.

Arterielle og venøse tromboemboliske hændelser

Det anbefales at undgå at påbegynde behandling med fruquintinib hos patienter med tromboemboliske hændelser i anamnesen (herunder dyb venetrombose og pulmonal emboli) inden for de seneste 6 måneder eller slagtilfælde og/eller transitorisk cerebral iskæmi inden for de seneste 12 måneder. Fruquintinib skal straks seponeres ved mistanke om arteriel trombose.

Hjælpstoffer

Fruquintinib 1 mg kapsler indeholder tartrazin (E102) og Sunset Yellow FCF (E110), som kan medføre allergiske reaktioner.

Fruquintinib 5 mg kapsler indeholder Allura Red AC (E129), som kan medføre allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre lægemidler på fruquintinibs farmakokinetik

CYP3A-induktorer

Samtidig administration af fruquintinib og rifampicin (en stærk CYP3A-induktor) 600 mg én gang dagligt reducerede fruquintinibs AUC_{inf} med 65 % og reducerede C_{max} med 12 %. Samtidig brug af fruquintinib med stærke og moderate CYP3A-induktorer bør undgås.

CYP3A-hæmmere

Samtidig administration af fruquintinib med itraconazol (en stærk CYP3A-hæmmer) 200 mg to gange dagligt resulterede ikke i klinisk signifikante ændringer i området under koncentrationstidskurven (AUC) og C_{max} af fruquintinib. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af fruquintinib ved samtidig brug af CYP3A-hæmmere.

Midler til neutralisering af mavesyre

Samtidig administration af fruquintinib med rabeprazol (en protonpumpehæmmer) 40 mg én gang dagligt resulterede ikke i klinisk signifikante ændringer i AUC for fruquintinib. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af fruquintinib ved samtidig brug af syreneutraliserende midler.

Fruquintinibs virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Lægemidler, der er substrater af P-glykoprotein (P-gp)

Samtidig administration af en enkelt dosis dabigatranetexilat 150 mg (et P-gp-substrat) med en enkelt dosis fruquintinib 5 mg reducerede AUC af dabigatran med 9 %. Der er ingen anbefalinger vedrørende justering af dosis af P-gp-substrater ved samtidig brug med fruquintinib.

Lægemidler, der er substrater af brystcancerresistensprotein (BCRP)

Samtidig administration af en enkelt dosis på 10 mg rosuvastatin (et BCRP-substrat) med en enkelt dosis på 5 mg fruquintinib reducerede AUC for rosuvastatin med 19 %. Der foreligger ingen anbefalinger vedrørende justering af dosis af BCRP-substrater ved samtidig brug med fruquintinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/prævention for kvinder

Kvinder i den fertile alder bør rådes til at anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 2 uger efter den sidste dosis fruquintinib.

Graviditet

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af fruquintinib til gravide kvinder.

Baseret på dets virkningsmekanisme har fruquintinib potentiale for at forårsage fosterskade. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, herunder fostermisdannelser (se pkt. 5.3). FRUZAQLA bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med fruquintinib.

Hvis fruquintinib anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ikke blevet fastslået, hvorvidt det er sikkert at anvende fruquintinib under amning. Det er ukendt, om fruquintinib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Der foreligger ingen data fra dyreforsøg vedrørende udskillelse af fruquintinib i animalsk mælk. En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandlingen og i 2 uger efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningerne af fruquintinib på human fertilitet. Resultater fra dyreforsøg indikerer, at fruquintinib kan nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fruquintinib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme træthed efter administration af fruquintinib (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er hypertension (49,3 %), anoreksi (35,6 %), proteinuri (35,5 %), PPES (34,6 %), hypothyreose (32,4 %), dysfoni (28,6 %), diarré (26,3 %) og asteni (24,5 %).

De mest almindelige bivirkninger af grad ≥ 3 er hypertension (19,1 %) og PPES (8,3 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger er gastrointestinal blødning (1,5 %), lungebetændelse (1,5 %), hypertension (1,5 %) og gastrointestinal perforation (1,3 %).

Hyppigheden af seponering af behandlingen på grund af bivirkninger er 7,6 %. Den mest almindelige bivirkning, der fører til seponering af behandlingen, er proteinuri (1,6 %).

Hyppigheden af dosisnedsættelse på grund af bivirkninger er 20,5 %. De mest almindelige bivirkninger, der fører til dosisnedsættelse, er PPES (6,4 %), hypertension (3,7 %) og proteinuri (3,4 %).

Tabel over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger er baseret på puljede data fra kliniske forsøg med 911 patienter med tidligere behandlet mCRC. Patienterne blev eksponeret for mindst 1 dosis (5 mg) fruquintinib monoterapi (5 mg én gang dagligt i 3 uger/1 uge uden behandling) i gennemsnitligt 3,68 måneder.

Bivirkninger, der er blevet indberettet i kliniske forsøg eller efter markedsføring af fruquintinib, er anført i tabel 3 ifølge MedDRA-systemorganklasse og efter hyppighed. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført efter hyppighed med de hyppigste bivirkninger først. Hyppigheden defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data efter markedsføring). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 3: Indberettede bivirkninger for patienter med mCRC, der blev behandlet med fruquintinib (N = 911)

Systemorganklasse	Hyppighedskategori	Bivirkninger Alle sværhedsgrader
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Lungebetændelse Øvre luftvejsinfektion ¹ Bakterieinfektioner ²
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Trombocytopeni ³
	Almindelig	Leukopeni ⁴ Neutropeni ⁵
Det endokrine system	Meget almindelig	Hypothyreose ⁶
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Anoreksi ⁷
	Almindelig	Hypokaliæmi
Nervesystemet	Ikke almindelig	Posterior reversibel encefalopati-syndrom*

Systemorganklasse	Hyppighedskategori	Bivirkninger Alle sværhedsgrader
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension ⁸
	Ikke kendt	Aortadissektion [†]
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Dysfoni ⁹
	Almindelig	Epistaxis Ondt i halsen ¹⁰
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré Stomatitis ¹¹
	Almindelig	Gastrointestinal blødning ¹² Gastrointestinal perforation ¹³ Forhøjede pancreasenzym ¹⁴ Smerter i munden ¹⁵
	Ikke almindelig	Pankreatitis ¹⁶
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase Forhøjet total bilirubin ¹⁷ Forhøjet alaninaminotransferase
	Ikke almindelig	Kolecystitis ¹⁸
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Palmar-plantar erytrodysesthesisyndrom
	Almindelig	Udslæt ¹⁹
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale gener ²⁰ Artralgi
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Proteinuri ²¹
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Asteni Træthed
	Almindelig	Slimhinde-inflammation
	Ikke almindelig	Forringet sårheling ^{*, 22}

Sikkerhedsdata er baseret på alle patienter med mCRC, som modtog mindst 1 dosis (5 mg) af fruquintinib monoterapi (5 mg én gang dagligt i 3 uger/1 uge uden behandling) i følgende puljede undersøgelser: 2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO, 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 inklusive den åbne japanske sikkerhedskohorte (lead-in), 2009-013-00CH1, 2012-013-00CH3, 2015-013-00US1.

*Indberettet i kliniske forsøg og efter markedsføring.

[†]Indberettet efter markedsføring

Følgende termer repræsenterer en gruppe relaterede hændelser, der beskriver en medicinsk tilstand i stedet for en enkelt hændelse:

¹Øvre luftvejsinfektion omfatter nasopharyngitis, pharyngitis, øvre luftvejsvejsinfektion

²Bakterieinfektioner omfatter asymptomatisk bakteriuri, bakterieinfektion, bakteriuri, cellulitis, *clostridium difficile*-colitis, *clostridium difficile*-infektion, *enterobacter*-sepsis, *escherichia*-urinvejsinfektion, follikulitis, furunkel, paronykie, streptokok-pharyngitis, streptokokbakteriæmi, bakteriel urinvejsinfektion, stafylokok-urinvejsinfektion.

³Trombocytopeni omfatter nedsat trombocytal, trombocytopeni

⁴Leukopeni omfatter leukopeni, nedsat leukocytal

⁵Neutropeni omfatter neutropeni, nedsat neutrofilal

⁶Hypothyreose omfatter forhøjet thyroideastimulerende hormon, hypothyreose

⁷Anoreksi inkluderer nedsat appetit, vægttab

⁸Hypertension omfatter forhøjet diastolisk blodtryk, forhøjet blodtryk, diastolisk hypertension, hypertension, hypertensiv krise

⁹Dysfoni omfatter afoni, dysfoni

¹⁰Ondt i halsen omfatter laryngeale gener, laryngeale smerter, orofaryngeale gener, orofaryngeale smerter

¹¹Stomatitis omfatter aftøse sår, tandkødssår, mundsår, stomatitis, sår på tungen

¹²Gastrointestinal blødning omfatter analblødning, blødning fra anastomose, blødning i maven, gastrointestinal blødning, blod i afføringen, blødning fra hæmorerider, tarmlblødning, nedre gastrointestinal blødning, rektal blødning, øvre gastrointestinal blødning

¹³Gastrointestinal perforation omfatter maveperforation, perforation af mavesår, gastrointestinal perforation, tarmperforation, perforation af tyktarm, rektal perforation, perforation af tyndtarmen

¹⁴Forhøjede pancreaszymer omfatter forhøjet amylase, hyperamylasæmi, hyperlipasæmi, forhøjet lipase

¹⁵Smerter i munden omfatter tandkødssmerter, mundsmerter, tandpine

¹⁶Pankreatitis omfatter pankreatitis, akut pankreatitis

¹⁷Forhøjet total bilirubin omfatter forhøjet konjugeret bilirubin, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet ukonjugeret bilirubin, hyperbilirubinæmi, ikterus, kolestatisk ikterus

¹⁸Kolecystitis omfatter kolecystitis, akut kolecystitis, infektiøs kolecystitis

¹⁹Udslæt omfatter udslæt, erytematøst udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt

²⁰Muskuloskeletale gener omfatter knoglesmerter, muskelsmerter, muskuloskeletale brystsmerte, muskuloskeletale smerter, nakkesmerter, smerter i ekstremiteter

²¹Proteinuri omfatter albuminuri, forekomst af protein i urin, proteinuri

²²Forringet sårheling omfatter forringet heling, sårruptur

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Data for følgende udvalgte bivirkninger er baseret på patienter, som fik mindst 1 dosis (5 mg) af fruquintinib (5 mg én gang dagligt i 3 uger til/1 uge uden behandling) på tværs af tre randomiserede, placebokontrollerede forsøg (2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO, 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Retningslinjerne for behandling af disse bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

Hypertension

Hypertension blev indberettet for 47,4 % af patienterne i fruquintinib-armen. Ca. halvdelen af disse hændelser forekom i løbet af de første 2 uger efter indledt behandling med fruquintinib. Hypertension af grad ≥ 3 blev indberettet for 18,4 % af patienterne i fruquintinib-armen. Gennemsnitstid til indtræden hos patienter, der blev behandlet med fruquintinib, var 15 dage (interval: 1 dag til 7,6 måneder). Tre patienter (0,4 %), der blev behandlet med fruquintinib, fik hypertensiv krise. Størstedelen af hændelserne blev helbredt eller gik over efter afbrydelse eller nedsættelse af dosen, hvilket forekom hos henholdsvis 3,1 % og 3,7 % af patienterne. Hos 0,5 % af patienterne førte hypertension til permanent seponering af behandlingen.

Hæmoragiske hændelser

Hæmoragiske hændelser blev indberettet for 26,5 % af patienterne i fruquintinib-armen og 14,6 % i placeboarmen. De fleste hæmoragiske hændelser hos patienter behandlet med fruquintinib var milde til moderate i sværhedsgrad (forekomsten af hæmoragiske hændelser af grad ≥ 3 var 2,0 % i fruquintinib-armen). Gennemsnitstid til indtræden hos patienter behandlet med fruquintinib var 23 dage (interval: 1 dag til 9,8 måneder). Dødelige hæmoragiske hændelser blev indberettet for 0,5 % af patienterne i fruquintinib-armen. Forekomsten af hæmoragiske hændelser, som førte til seponering af dosis, var 1,2 %. De mest almindelige hæmoragiske reaktioner var gastrointestinal blødning (7 %) og epistaxis (5,6 %). Den hyppigst indberettede alvorlige hæmoragiske hændelse var gastrointestinal blødning, som blev indberettet for 1,5 % af patienterne i fruquintinib-armen sammenlignet med 0,5 % i placeboarmen.

Gastrointestinal perforation

Hændelser med gastrointestinal perforation blev indberettet for 1,5 % af patienterne i fruquintinib-armen. Fatal gastrointestinal perforation blev indberettet for 0,1 % af patienter behandlet med fruquintinib. Den mest almindelige hændelse med gastrointestinal perforation var tarmperforation (0,8 %). Forekomsten af hændelser med gastrointestinal perforation, der førte til seponering af dosis, var 1,0 %.

Proteinuri

Proteinuri blev indberettet for 32,9 % af patienterne i fruquintinib-armen. De fleste hændelser med proteinuri hos patienter behandlet med fruquintinib var milde til moderate i sværhedsgrad (forekomsten af proteinuri grad ≥ 3 var 2,8 % i fruquintinib-armen). Gennemsnitstid til indtræden hos patienter, der blev behandlet med fruquintinib, var 28 dage (interval: 6 dage til 1,3 år). De fleste hændelser blev helbredt eller gik over efter afbrydelse eller nedsættelse af dosen. For 1,8 % af patienterne, der blev behandlet med fruquintinib, medførte proteinuri permanent seponering af behandlingen.

Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPES)

Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom blev indberettet for 32,7 % af patienterne i fruquintinib-armen. Forekomsten af PPES af grad ≥ 3 i fruquintinib-armen var 8,5 %. Gennemsnitstid til indtræden hos patienter, der blev behandlet med fruquintinib, var 20 dage (interval: 1 dag til 7,4 måneder). Størstedelen af hændelserne blev helbredt eller gik over efter afbrydelse eller nedsættelse af dosen, hvilket forekom hos henholdsvis 6,4 % og 6,3 % af patienterne. For 0,5 % af patienterne førte behandling for PPES til permanent seponering af behandlingen.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

Et tilfælde (0,1 %) af PRES (grad 4) blev indberettet for patienter, der modtog fruquintinib som monoterapi i kliniske forsøg. PRES er også blevet indberettet efter markedsføring. Alle hændelser med PRES gik over efter behandling og seponering af dosis.

Hypothyreose

Hypothyreose blev indberettet for 31,5 % af patienterne i fruquintinib-armen. Forekomsten af thyreoidea-dysfunktion af grad ≥ 3 i fruquintinib-armen var lav (0,3 %). Gennemsnitstid til indtræden hos patienter, der blev behandlet med fruquintinib, var 56 dage (interval: 18 dage til 1,4 år). Ingen hændelser førte til dosisnedsættelse eller seponering.

Infektioner

Infektioner blev indberettet for 23,4 % af patienterne i fruquintinib-armen og 13,3 % i placeboarmen. De fleste infektionshændelser hos patienter, der blev behandlet med fruquintinib, var af let til moderat sværhedsgrad (6 % af infektionerne i fruquintinib-armen var af grad ≥ 3). Alvorlige infektioner blev indberettet for 4,1 % af patienterne og infektioner med dødelig udgang blev indberettet for 1,0 % af patienterne i fruquintinib-armen. Forekomsten af infektioner, som førte til seponering af dosis, var 0,9 %. Den mest almindelige infektionsreaktion var øvre luftvejsinfektion (5,0 %). Den mest almindeligt indberettede alvorlige infektion var pneumoni (1,4 %).

Unormale leverfunktionsværdier

Unormale leverfunktionsværdier blev indberettet for 36,4 % af patienterne i fruquintinib-armen og 23,5 % i placeboarmen. De fleste lever- og galdevejsforstyrrelser hos patienter, der blev behandlet med fruquintinib, var af let til moderat sværhedsgrad (forekomst af unormale leverfunktionsværdier af grad ≥ 3 var 8,8 % i fruquintinib-armen). De mest almindelige hændelser med unormale leverfunktionsværdier var forhøjet ASAT (18,1 %), forhøjet total bilirubin (18,3 %) og forhøjet ALAT (15,5 %). Gennemsnitstid til indtræden hos patienter, der blev behandlet med fruquintinib, var 28 dage (interval: 4 dage til 12 måneder). Alvorlige unormale leverfunktionsværdier blev indberettet for 2,3 % af patienterne og unormale leverfunktionsværdier med dødelig udgang blev indberettet hos 0,3 % af patienterne i fruquintinib-armen. Unormale leverfunktionsværdier førte til dosisafbrydelse og -nedsættelse hos henholdsvis 4,6 % og 2,0 % af patienterne og til permanent seponering hos 1,5 % af patienterne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den højeste dosis fruquintinib, der er blevet undersøgt i kliniske forsøg, er 6 mg pr. dag. Virkningerne af overdosering med fruquintinib er ukendte, og der er ingen kendt modgift til fruquintinib. I tilfælde af overdosering skal behandling med fruquintinib afbrydes, der skal træffes generelle understøttende foranstaltninger, og patienten skal observeres indtil klinisk stabilisering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor (VEGFR) tyrosinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EK04

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Fruquintinib er en selektiv tyrosinkinasehæmmer af VEGFR-1, -2 og -3 med tumorhæmmende virkninger som følge af undertrykkelse af tumor-angiogenese.

Kardiel elektrofysiologi

Der blev ikke observeret nogen forlængelse af QT- (QTc-)intervallet (> 10 millisekunder), korrigeret for hjertefrekvens, ved den anbefalede dosis fruquintinib. En koncentration-QT-analyse (N = 205) viste ingen evidens for en forbindelse mellem fruquintinib-plasmakoncentrationer og ændringer i QTc-interval fra *baseline*.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen og sikkerheden af fruquintinib plus bedste understøttende behandling (BSC) blev evalueret i et randomiseret, placebokontrolleret, dobbelt-blindet fase III-studie (FRESCO-2) hos patienter med mCRC, som tidligere var blevet behandlet med bl.a. oxaliplatin- eller irinotecanbaserede kemoterapier. Den kliniske virkning af fruquintinib i FRESCO-2-studiet er beskrevet nedenfor.

FRESCO-2-studiet

Fruquintinibs kliniske virkning og sikkerhed blev evalueret i et globalt, randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret fase III-multicenterstudie (FRESCO-2) hos 691 patienter med mCRC, som tidligere var blevet behandlet med godkendte standardbehandlinger, herunder fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecanbaseret kemoterapi, en biologisk VEGF-hæmmer, en EGFR-hæmmer hvis en RAS-vildtype, og var progredieret på eller havde intolerance over for trifluridin/tipiracil og/eller regorafenib. Patienterne blev betragtet som intolerante over for trifluridin/tipiracil eller regorafenib, hvis de fik mindst 1 dosis af et af disse midler og blev seponeret fra behandlingen af andre årsager end progressiv sygdom. Patienter med MSI-H- eller dMMR-tumorer var tidligere blevet behandlet med immun-checkpoint-hæmmere, og patienter med BRAF V600E-mutation i tumor var tidligere blevet behandlet med en BRAF-hæmmer, hvis en sådan var godkendt og tilgængelig i patientens respektive bopælsland eller region. Randomisering blev stratificeret efter forudgående behandling (trifluridin/tipiracil vs. regorafenib ift. både trifluridin/tipiracil og regorafenib), RAS-status (vildtype ift. mutant) og varighed af metastatisk sygdom (≤ 18 måneder ift. > 18 måneder). Patienter med en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus ≥ 2 , venstre ventrikelfraktion ≤ 50 %, systolisk blodtryk > 140 mm Hg eller diastolisk blodtryk > 90 mm Hg,

urinprotein ≥ 1 g/24 t eller legemsvægt < 40 kg blev udelukket. Det primære virkningsmål var samlet overlevelse (OS). Det væsentligste sekundære virkningsmål var progressionsfri overlevelse (PFS, vurderet af investigator ved hjælp af Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST], version 1.1), og andre understøttende sekundære endepunkter omfattede sygdomskontrolrate.

I alt blev 691 patienter randomiseret (2:1) til at modtage fruquintinib 5 mg oralt én gang dagligt (N = 461) plus BSC eller placebo oralt én gang dagligt (N = 230) plus BSC (herefter betegnet som henholdsvis fruquintinib og placebo) i 21 dage under behandling efterfulgt af 7 dage uden behandling i en behandlingscyklus på 28 dage.

Gennemsnitsalderen for de 691 randomiserede patienter var 64 år (interval: 25 til 86), hvor 47 % var ≥ 65 år. 55,7 % af patienterne var mænd, 80,9 % var hvide og havde en ECOG-performancestatus på 0 (43,1 %) eller 1 (56,9 %). Tumor-RAS-vildtype blev rapporteret hos 36,9 % af patienterne ved deres start i studiet. Den gennemsnitlige varighed af metastatisk sygdom var 39 måneder (interval: 6 måneder til 16,1 år). Det mediane antal forudgående behandlinger for metastatisk sygdom var 4 (interval: 2 til 16).

Ud over behandling med fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecanbaseret kemoterapi havde 96,4 % af patienterne fået forudgående VEGF-hæmmende behandling, 38,8 % havde fået forudgående EGFR-hæmmende behandling, 52,2 % fik trifluridin/tipiracil, 8,4 % fik regorafenib, 39,4 % fik både trifluridin/tipiracil og regorafenib, 4,6 % fik immunterapi, og 2,3 % fik en BRAF-hæmmer.

I FRESCO-2 resulterede tilføjjelsen af fruquintinib til BSC i en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS sammenlignet med placebo plus BSC (se tabel 4 og figur 1).

Tabel 4: Virkningsresultater fra FRESCO-2-studiet

Mål	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
OS		
Gennemsnit i måneder (95 % CI)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Hazard ratio ¹ (95 % CI)	0,66 (0,55; 0,80)	
p-værdi ²	< 0,001	
PFS ³		
Gennemsnit i måneder (95 % CI)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Hazard ratio ¹ (95 % CI)	0,32 (0,27 til 0,39)	
p-værdi ²	< 0,001	

Forkortelser: CI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, N = antal patienter; OS = samlet overlevelse, PFS = progressionsfri overlevelse

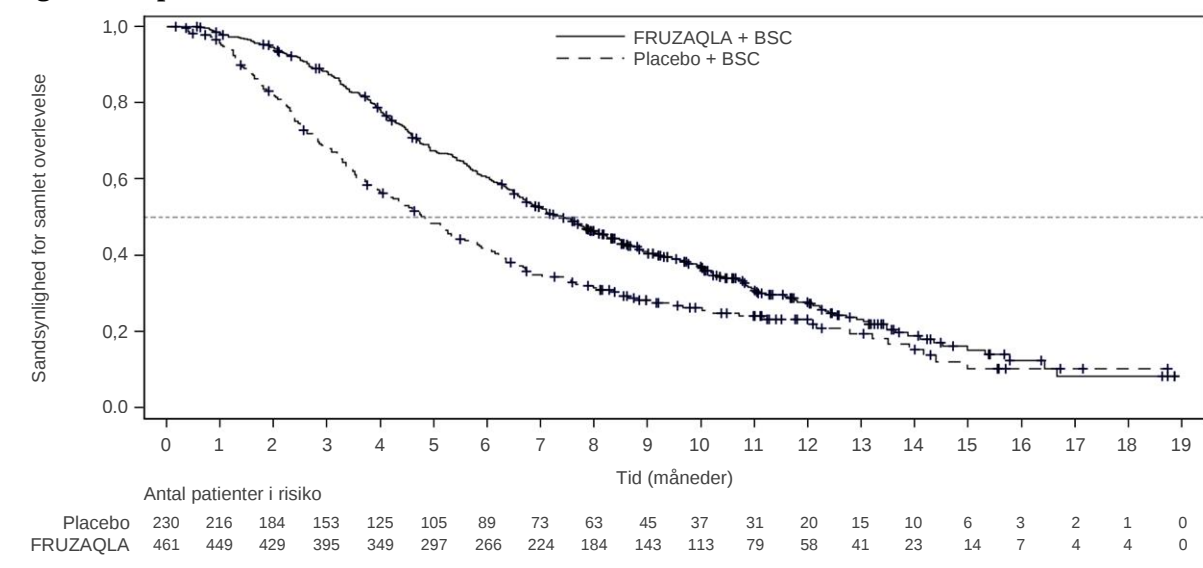
Den gennemsnitlige OS og PFS blev beregnet ved hjælp af Kaplan-Meier-metoden.

¹HR og dets 95 % CI blev estimeret ved hjælp af en stratificeret version af Cox's proportionale risikomodel (der tog højde for stratificeringsfaktorerne), hvor behandlingsarmen er den eneste kovariat i modellen.

²p-værdien (2-sidet) blev beregnet ved hjælp af den stratificerede log-rank test for at tage højde for stratificeringsfaktorerne.

³Vurderet af investigatoren ved hjælp af RECIST, version 1.1.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i FRESCO-2-studiet



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med FRUZAQLA i alle undergrupper af den pædiatriske population med metastatisk kolorektalkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af fruquintinib var gennemsnitstiden til opnåelse af maksimal koncentration (T_{max}) af fruquintinib i plasma ca. 2 timer. Fruquintinib udviste en sekundær maksimal absorption ca. 24 timer efter administration af lægemidlet. Efter gentagen dosering en gang dagligt steg eksponeringen for fruquintinib (C_{max} og AUC_{0-24h}) på en dosisproportionel måde over dosisintervallet 1 til 6 mg (0,2 til 1,2 gange den anbefalede dosis). Efter administration af fruquintinib 5 mg én gang dagligt i 21 dage med 7 dage uden behandling for hver 28-dages cyklus hos patienter med fremskredne solide tumorer blev der opnået stabil tilstand af fruquintinib efter 14 dage, og den gennemsnitlige akkumulering baseret på AUC_{0-24h} var 4 gange større end en enkelt dosis. Ved den anbefalede dosis på 5 mg fruquintinib var den geometriske middelværdi (% CV) C_{max} og AUC_{0-24h} for fruquintinib ved *steady state* henholdsvis 300 ng/ml (28 %) og 5 880 ng x h/ml (29 %).

Virkningen af mad

Sammenlignet med fastende tilstand havde et måltid med højt fedtindhold ingen klinisk relevant virkning på fruquintinibs farmakokinetik hos raske forsøgspersoner. Fruquintinib kan administreres med eller uden mad.

Fordeling

Den tilsyneladende fordelingsvolumen af fruquintinib er ca. 48,5 l. Fruquintinibs plasmaproteinbinding er ca. 95 % *in vitro* og er fortrinsvis bundet til humant serumalbumin.

Biotransformation

Fruquintinib metaboliseres af flere enzymer, herunder CYP450 (CYP3A- og CYP2C-underfamilier) og ikke-CYP450-enzymssystemer. *In vivo*-studiet af metabolisme og massebalance af [^{14}C]-mærket fruquintinib viste, at fruquintinib hovedsageligt findes i humant plasma i uændret form, hvilket tegner

sig for ca. 72 % af den samlede eksponering i plasma, og CYP3A4-medieret N-demetylm metabolit af fruquintinib udgør ca. 17 % af den samlede eksponering i plasma. Andre stofskifteveje omfatter monooxidering på flere steder, O-demethylation, N-demethylation, O-dequinazolin-ring og amid-hydrolyse. Fase II-metabolitterne er hovedsageligt glukuronsyre og svovlsyrekonjugater af fase I-produkter.

In vitro-studier

Cytokrom P450-enzym

CYP3A4 var det primære enzym blandt CYP isoformer involveret i metabolismen af fruquintinib med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Fruquintinib er ikke en hæmmer af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A eller en induktor af CYP1A2, CYP2B6, CYP3A ved terapeutiske relevante koncentrationer.

Transportsystemer

Fruquintinib er ikke et substrat af P-glykoprotein (Pgp), organisk anion-transportprotein (OATP)1B1 eller OATP1B3. Fruquintinib hæmmede p-glykoprotein (P gp) og brystkræft resistens protein (BCRP) i en dosisafhængig facon *in vitro* og demonstrerede pH-afhængig vandig opløselighed. Fruquintinib er ikke en hæmmer af OATP1B1, OATP1B3, organisk aniontransporter (OAT)1, OAT3, organisk kationtransporter (OCT)2, multilægemiddel- og toksinekskuderingsprotein (MATE)1 eller MATE2-K ved terapeutisk relevante koncentrationer.

Elimination

Den angivelige clearance (CL/F) af fruquintinib er 14,8 ml/min. ved *steady-state* efter dosering en gang dagligt hos patienter med fremskredne solide tumorer. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for fruquintinib er ca. 42 timer.

Efter administration af en enkelt 5 mg dosis radioaktivt mærket fruquintinib hos raske forsøgspersoner blev ca. 60 % af dosis genfundet i urin (0,5 % af dosis som uændret fruquintinib), og 30 % af dosis blev genfundet i fæces (5 % af dosis som uændret fruquintinib).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser havde let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCL] 30 til 89 ml/min.) ingen klinisk relevant indvirkning på fruquintinibs farmakokinetik. I et farmakokinetisk studie var AUC_{0-inf} og C_{max} for ubundet fruquintinib ens hos forsøgspersoner med moderat (CrCl 30-59 ml/min., N = 8) eller svært (CrCl 15-29 ml/min., N = 8) nedsat nyrefunktion i forhold til forsøgspersoner med normal nyrefunktion (CrCl ≥ 90 ml/min., N = 8).

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i fruquintinibs farmakokinetik for patienter med normal leverfunktion og patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin ≤ ULN med ASAT højere end ULN eller total bilirubin > 1 til 1,5 gange ULN med nogen ASAT) baseret på farmakokinetiske populationsanalyser. Baseret på et dedikeret farmakokinetikforsøg med nedsat leverfunktion blev der efter administration af en enkelt 2 mg oral dosis af fruquintinib ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i den dosisnormaliserede AUC af fruquintinib hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion.

Alder, kropsvægt, køn eller race

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at alder (18 til 82 år), kropsvægt (48 til 108 kg), køn og race ikke havde nogen klinisk relevant indvirkning på fruquintinibs farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med fruquintinib hos patienter under 18 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I reproduktionstoksicitetsstudier med gentagne doser blev der observeret toksicitet ved gennemsnitlige plasmakoncentrationer af fruquintinib under de forventede terapeutiske koncentrationer for mennesker.

Toksicitet efter gentagen dosis

I dyretoksicitetsstudier med gentagne doser blev de vigtigste målorgan-virkninger identificeret i mave-tarm-kanalen, lever og galdeveje, immunsystemet, knoglesystemet (femur og tænder), nyrerne, det hæmatopoietiske system og binyrerne og er tilsyneladende forbundet med farmakologien af VEGFR-hæmning og/eller forstyrrelse af VEGF-signalvejen. Alle fund var reversible efter 4 uger uden behandling, bortset fra knoglesystemet (knækkede/tabte tænder).

Nedsat fertilitet

I et studie af fertilitet og tidlig fosterudvikling hos rotter reduceredes reproduktionsindekser for han- og hundyr ved eksponeringer på henholdsvis ca. 3,2 og 0,8 gange AUC hos mennesker. Der blev set dosisafhængige stigninger i præimplantationstab i det samme studie.

Reproduktionstoksicitet

I et studie af embryo-føtal udvikling hos rotter blev der observeret embryotoksiske og teratogene virkninger ved subkliniske eksponeringsniveauer uden for stor maternel toksicitet, som består af ydre, viscerale og skeletale fostermisdannelser. Misdannelser påvirkede primært hoved, hale, tunge, blodkar, hjerte, thymus og skeletudvikling (især rygghvirvlerne).

Genotoksicitet

Der blev ikke observeret tegn på genotoksicitet i *in vitro*- og *in vivo*-studier.

Karcinogenese

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med fruquintinib.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold

Majsstivelse
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Talkum (E553b)

Kapselskal (kun 1 mg hårde kapsler)

Gelatine
Titandioxid (E171)
Tartrazin (E102)
Sunset Yellow FCF (E110)

Kapselskal (kun 5 mg hårde kapsler)

Gelatine
Titandioxid (E171)
Allura Red AC (E129)
Brilliant Blue FCF (E133)

Prægeblæk

Shellac (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Hold flasken tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske af HDPE (polyethylen med høj densitet) (45 ml) med børnesikret polypropylenlåg (PP) og en HDPE-tørremiddelpatron, der indeholder silicagel. Tørremidlet skal blive inden i flasken.

Hver flaske indeholder 21 hårde kapsler. Hver flaske er pakket i en æske.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON 1 MG HÅRDE KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

FRUZAQLA 1 mg hårde kapsler
fruquintinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hård kapsel indeholder 1 mg fruquintinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder tartrazin (E102) og Sunset Yellow FCF (E110).
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tag ikke tørremidlet ud af flasken.
Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Hold flasken tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

EU/1/24/1827/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

FRUZAQLA 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET 1 MG HÅRDE KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

FRUZAQLA 1 mg hårde kapsler
fruquintinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hård kapsel indeholder 1 mg fruquintinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder tartrazin (E102) og Sunset Yellow FCF (E110).
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tag ikke tørremidlet ud af flasken.
Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Hold flasken tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/24/1827/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON 5 MG HÅRDE KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

FRUZAQLA 5 mg hårde kapsler
fruquintinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hård kapsel indeholder 5 mg fruquintinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder Allura Red AC (E129).
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tag ikke tørremidlet ud af flasken.
Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Hold flasken tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

EU/1/24/1827/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

FRUZAQLA 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET 5 MG HÅRDE KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

FRUZAQLA 5 mg hårde kapsler
fruquintinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hård kapsel indeholder 5 mg fruquintinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder Allura Red AC (E129).
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tag ikke tørremidlet ud af flasken.
Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Hold flasken tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/24/1827/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

FRUZAQLA 1 mg hårde kapsler

FRUZAQLA 5 mg hårde kapsler

fruquintinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage FRUZAQLA
3. Sådan skal du tage FRUZAQLA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

FRUZAQLA indeholder det aktive stof fruquintinib, en såkaldt kinasehæmmer, som er en type kræftmedicin.

FRUZAQLA anvendes til behandling af voksne patienter med kræft i tyktarmen eller endetarmen (kolorektalkræft), som har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk). Lægemidlet bruges, hvis andre behandlinger ikke har virket, eller hvis andre behandlinger ikke er egnede til dig.

Sådan virker FRUZAQLA

Kræftceller har brug for nye blodkar for at vokse. FRUZAQLA forhindrer tumorer i at danne nye blodkar, hvilket gør kræftens vækst og spredning langsommere.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål om, hvordan dette lægemiddel virker, eller hvorfor det er blevet ordineret til dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage FRUZAQLA

Tag ikke FRUZAQLA

- hvis du er allergisk over for fruquintinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i FRUZAQLA (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager FRUZAQLA, eller når som helst under behandlingen, hvis du har en af følgende lidelser:

- **Højt blodtryk.** Din læge skal sørge for, at dit blodtryk er under kontrol, før du starter på, og mens du tager dette lægemiddel.
- Eventuelle **blødningsproblemer.** Fortæl det til lægen, hvis du har eller nogen sinde har haft blødningsproblemer, eller hvis du tager warfarin, acenocoumarol eller anden blodfortyndende medicin for at forhindre blodpropper.
- **Alvorlige mave- og tarmproblemer** på grund af et hul i tarmvæggen (kaldet gastrointestinal perforation) Hvis du får alvorlige mave- og tarmproblemer, skal du straks kontakte din læge.
- **Nyreproblemer** (som viser sig ved tilstedeværelse af protein i urinen).
- Eventuelle **hudproblemer**, som kan omfatte rødme, smerter, hævelse eller blærer på håndflader eller fodsåler.
- Nylig **alvorlig og vedvarende hovedpine, synsforstyrrelser, krampeanfald eller ændret mental status** (såsom forvirring, hukommelsestab eller tab af orientering). Hvis du eller dine nærmeste bemærker nogen af disse forandringer, skal du straks kontakte din læge.
- Et sår, der ikke er helet, eller hvis du for nylig har haft eller skal have foretaget et kirurgisk indgreb. FRUZAQLA kan påvirke den måde, dine **sår heler på**.
- **Nylige problemer med blodpropper** i dine vener og arterier (typer af blodkar), herunder stroke, hjerteanfald, emboli eller trombose (blodpropper).

Lægen vil måske give dig andre lægemidler for at forhindre mere alvorlige komplikationer og mindske dine symptomer. Lægen vil måske udsætte den næste dosis af FRUZAQLA eller stoppe din behandling med FRUZAQLA.

Børn og unge

FRUZAQLA er ikke beregnet til at blive brugt til børn og unge til behandling af tyktarms- eller endetarmskræft, som har spredt sig til andre dele af kroppen.

Brug af andre lægemidler sammen med FRUZAQLA

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Fortæl det især til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager medicin til behandling af tuberkulose eller visse andre infektioner, f.eks. rifampicin.

Graviditet

FRUZAQLA er ikke blevet undersøgt hos gravide kvinder. Grundet den måde FRUZAQLA virker på, bør det ikke anvendes under graviditeten, medmindre det tydeligvis er nødvendigt, da det kan skade det ufødte barn. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil fortælle dig om de mulige risici ved at tage dette lægemiddel under graviditeten.

Prævention kvinder

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge yderst effektive præventionsmetoder under behandlingen og i mindst 2 uger efter den sidste dosis af FRUZAQLA. Tal med lægen om den bedst egnede prævention til dig.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det er ukendt, om FRUZAQLA udskilles i modermælk, og en risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Du må ikke amme under behandling med dette lægemiddel og i mindst 2 uger efter den sidste dosis af FRUZAQLA. Tal med din læge om den bedste måde at mæde dit barn på i denne periode.

Trafik- og arbejdssikkerhed

FRUZAQLA påvirker i mindre grad din evne til at føre motorkøretøj og bruge værktøj eller maskiner. Du kan føle dig træt, når du har taget FRUZAQLA. Du må ikke føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner, hvis du får symptomer, der påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere.

FRUZAQLA indeholder

Tartrazin (E102) og Sunset Yellow FCF (E110), kun i 1 mg kapsler. Disse er farvestoffer, som kan medføre allergiske reaktioner.

Allura Red AC (E129), kun i 5 mg kapsler. Dette er et farvestof, som kan medføre allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage FRUZAQLA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er 5 milligram (mg), taget én gang dagligt på omtrent samme tid hver dag, i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (ingen medicin). Dette er 1 behandlingscyklus.

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen og eventuelle bivirkninger, vil din læge muligvis bede dig om at skifte til en lavere dosis eller stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent.

Sådan skal du tage FRUZAQLA

- Tag FRUZAQLA med eller uden mad.
- Synk kapslen hel med vand eller anden væske.
- Du må ikke tygge, opløse eller åbne kapslerne, da man ikke kender de mulige virkninger af ikke at synke kapslen hel.
- Hvis du har eller tror, at du kan have svært ved at synke hele kapsler, skal du tale med din læge, før du påbegynder behandlingen.

Hvor længe du skal tage FRUZAQLA

Din læge vil kontrollere dig regelmæssigt. Du vil normalt fortsætte med at tage FRUZAQLA, så længe det virker, og bivirkningerne er acceptable.

Hvis du har taget for meget FRUZAQLA

Fortæl det straks til lægen, hvis du har taget mere end din ordinerede dosis. Du skal muligvis have lægehjælp, og din læge vil måske kræve, at du stopper med at tage FRUZAQLA.

Hvis du har glemt at tage FRUZAQLA

Hvis der er mindre end 12 timer til din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og derefter tage den næste dosis som planlagt.

Hvis der er mere end 12 timer til din næste dosis, skal du tage den glemte dosis og derefter tage den næste dosis som planlagt.

Hvis du kaster op efter at have taget FRUZAQLA, må du ikke tage en ny kapsel. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Før du stopper behandlingen med FRUZAQLA

Du må ikke stoppe med at tage lægemidlet, medmindre din læge siger det. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan opstå med dette lægemiddel:

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger.

Højt blodtryk

Fortæl det til lægen, hvis du får følgende symptomer:

- kraftig hovedpine
- ørhed eller svimmelhed
- forvirring
- kraftige smerter i brystet

Blødning

FRUZAQLA kan forårsage alvorlig blødning i fordøjelsessystemet, f.eks. maven, halsen, endetarmen eller tarmene. Søg straks lægehjælp, hvis du har følgende symptomer:

- blod i afføringen eller sort afføring
- blod i urinen
- mavesmerter
- hoster/kaster blod op

Alvorlige mave- og tarmproblemer på grund af gastrointestinal perforation

Behandling med FRUZAQLA kan føre til hul i maven eller tarmvæggen.

Søg straks lægehjælp, hvis du har følgende symptomer:

- hoster/kaster blod op
- kraftige mavesmerter (bugen) eller mavesmerter, der ikke forsvinder
- rød eller sort afføring

Reversibel hævelse af hjernen (posterior reversibel encefalopati-syndrom)

Søg straks lægehjælp, og ring til din læge, hvis du har følgende symptomer:

- hovedpine
- forvirring
- krampeanfald
- synsændringer

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal blodplader (celler, der hjælper blodet med at størkne) set i dine blodprøver (trombocytopeni), som kan medføre, at du let får blå mærker eller blødning
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen (hypothyreose), som kan medføre træthed, vægtøgning og hud- og hårforandringer
- vægttab og nedsat appetit (anoreksi)
- højt blodtryk (hypertension)
- stemmeændringer eller hæshed (dysfoni)
- hyppig eller løs afføring (diarré)
- smerter eller tørhed i munden, sår i munden (stomatitis)
- forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodprøver, herunder aspartataminotransferase og alaninaminotransferase
- forhøjede niveauer af bilirubin i blodet (unormal leverfunktionstest)
- rødme, smerter, blærer og hævelse af håndflader eller fodsåler (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom)

- smerter i knogler, muskler, bryst eller nakke (muskuloskeletale gener)
- ledsmerter (artralgi)
- protein i urinen (proteinuri)
- svækkelse, manglende styrke og energi, udtalt træthed (asteni/udmattelse)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- lungebetændelse (pneumoni)
- betændelse i næse og hals (øvre luftvejsinfektion)
- bakterieinfektion
- nedsat antal hvide blodlegemer i blodprøver (leukopeni), hvilket kan øge risikoen for infektion
- nedsat antal neutrofiler (en type hvide blodlegemer) i blodprøver (neutropeni), hvilket kan øge risikoen for infektion
- lavt indhold af kalium set i blodprøver (hypokaliæmi)
- næseblod
- ondt i halsen
- blødning i fordøjelsessystemet som f.eks. maven, endetarmen eller tarmene (gastrointestinal blødning)
- hul i maven (gastrointestinal perforation)
- forhøjede niveauer af bugspytkirtelenzymer i blodprøver (som kan være et tegn på problemer med bugspytkirtlen)
- tandpine, smerter i tandkød eller læber (mundsmerter)
- udslæt
- mundsår (inflammation i slimhinder)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- reversibel hævelse af hjernen (posterior reversibel encefalopati-syndrom)
- smerter i maveregionen, kvalme, opkastning og feber, som kan være symptomer på inflammation i bugspytkirtlen (pancreatitis)
- kraftige smerter i den øvre højre del eller midten af maven, kvalme og opkastning, som kan være symptomer på inflammation i galdeblæren (kolecystitis)
- forsinket sårheling

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- pludselige, kraftige smerter i maven, brystet eller ryggen, som kan være symptomer på en rift i hovedpulsåren (aortadissektion)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flaskens etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold flasken tæt tillukket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

FRUZAQLA indeholder:

FRUZAQLA 1 mg hårde kapsler

- Aktivt stof: fruquintinib. Hver hård kapsel indeholder 1 mg fruquintinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Kapselfyld: majsstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), talkum (E553b)
 - Kapselskal: gelatine, titandioxid (E171), tartrazin (E102), Sunset Yellow FCF (E110)
 - Prægeblæk: shellac (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid, sort jernoxid (E172).

FRUZAQLA 5 mg hårde kapsler

- Aktivt stof: fruquintinib. Hver hård kapsel indeholder 5 mg fruquintinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Kapselfyld: majsstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), talkum (E553b)
 - Kapselskal: gelatine, titandioxid (E171), Allura Red AC (E129), Brilliant Blue FCF (E133)
 - Prægeblæk: shellac (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid, sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

FRUZAQLA 1 mg hårde kapsler (omtrentlig længde 16 mm) er hvide med en gul hætte præget med "HM013" og "1mg".

FRUZAQLA 5 mg hårde kapsler (omtrentlig længde 19 mm) er hvide med en rød hætte præget med "HM013" og "5mg".

Hver flaske indeholder 21 hårde kapsler og et tørremiddel. Tørremidlet er et fugtsugende materiale, der er fyldt i en lille patron for at beskytte kapslerne mod fugt.

Lad tørremidlet blive i flasken. Tørremidlet må ikke sluges.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070

medinfoEMEA@takeda.com

България

Takeda България ЕООД

Тел.: +359 2 958 27 36

medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 234 722 722

medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf.: +45 46 77 10 10

medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: +49 (0)800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ

Tel: +372 6177 669

medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.

Tel: +34 917 90 42 22

medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS

Tél: + 33 1 40 67 33 00

medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 377 88 96

medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd

Tel: 1800 937 970

medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

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

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMA@takeda.com

medinfoEMA@takeda.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.