

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FRUZAQLA 1 mg σκληρά καψάκια

FRUZAQLA 5 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

FRUZAQLA 1 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 1 mg φρουκουιντινίμης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο 1 mg περιέχει 0,0247 mg ταρτραζίνης (E102) και 0,0004 mg χρωστικής sunset yellow FCF (E110).

FRUZAQLA 5 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg φρουκουιντινίμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο 5 mg περιέχει 0,1829 mg χρωστικής Allura red AC (E129).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

FRUZAQLA 1 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές σκληρό καψάκιο ζελατίνης, μεγέθους 3 (μήκος κατά προσέγγιση 16 mm), με κίτρινο πώμα και λευκό σώμα με την ένδειξη «HM013» πάνω από την ένδειξη «1mg» τυπωμένη με μαύρο μελάνι.

FRUZAQLA 5 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές σκληρό καψάκιο ζελατίνης, μεγέθους 1 (μήκος κατά προσέγγιση 19 mm), με κόκκινο πώμα και λευκό σώμα με την ένδειξη «HM013» πάνω από την ένδειξη «5mg» τυπωμένη με μαύρο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το FRUZAQLA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου (mCRC) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε διαθέσιμες τυπικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας με βάση την φθοριοπυριμιδίνη, την οξαλιπλατίνη και την ιρινοτεκάνη, παράγοντες anti-VEGF και παράγοντες anti-EGFR, και οι οποίοι έχουν παρουσιάσει πρόοδο νόσου ή είχαν δυσανεξία σε θεραπεία είτε με τριφλουριδίνη/τιπιρασίλη είτε με ρεγοραφενίμπη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το FRUZAQLA θα πρέπει να χορηγείται από ιατρό με εμπειρία στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμάκων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση φρουκουιντινίμπης είναι 5 mg (ένα καψάκιο των 5 mg) μία φορά ημερησίως περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα για 21 συνεχόμενες ημέρες, ακολουθούμενη από μια περίοδο παύσης 7 ημερών για να ολοκληρωθεί ένας πλήρης κύκλος 28 ημερών.

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με φρουκουιντινίμπη θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Παράλειψη δόσης ή έμετος

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης για λιγότερες από 12 ώρες, θα πρέπει να ληφθεί και η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί κανονικά στην ώρα της.

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης για περισσότερες από 12 ώρες, θα πρέπει να παραλειφθεί και η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί κανονικά στην ώρα της.

Σε περίπτωση εμέτου αμέσως μετά τη λήψη της δόσης, ο ασθενής δεν θα πρέπει να επαναλάβει τη δόση την ίδια μέρα, αλλά να συνεχίσει με τη συνήθη συνταγογραφημένη δοσολογία την επόμενη μέρα.

Προσαρμογές της δόσης σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών

Η δόση θα πρέπει να τροποποιείται με βάση την ασφάλεια και την ανεκτικότητα. Η χορήγηση της φρουκουιντινίμπης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσανεξία σε δόση 3 mg μία φορά ημερησίως. Το συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα μείωσης δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα μείωσης δόσης του FRUZAQLA

Χρονοδιάγραμμα μείωσης δόσης	Δόση και χρονοδιάγραμμα	Αριθμός και περιεκτικότητα καψακίων
Πρώτη μείωση δόσης	4 mg μία φορά ημερησίως	Τέσσερα καψάκια 1 mg μία φορά ημερησίως
Δεύτερη μείωση δόσης	3 mg μία φορά ημερησίως	Τρία καψάκια 1 mg μία φορά ημερησίως

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συνιστώμενη τροποποίηση δόσης του FRUZAQLA λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα ¹	Τροποποίηση δόσης
Υπέρταση	Βαθμού 3	- Διακοπή αν η υπέρταση Βαθμού 3 επιμένει παρά την έναρξη ή την τροποποίηση αντιυπερτασικής θεραπείας. - Εάν η υπέρταση υποχωρήσει σε Βαθμού 1 ή στην τιμή αρχικής αξιολόγησης, συνέχιση σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Εάν ο ασθενής εξακολουθεί να παρουσιάζει υπέρταση Βαθμού 3 μετά τη λήψη 3 mg ημερησίως, οριστική διακοπή.
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή.
Αιμορραγικά επεισόδια	Βαθμού 2	- Διακοπή έως ότου η αιμορραγία σταματήσει πλήρως ή υποχωρήσει σε Βαθμού 1. - Συνέχιση σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Εάν ο ασθενής εξακολουθεί να παρουσιάζει αιμορραγικά επεισόδια Βαθμού 2 μετά τη λήψη 3 mg ημερησίως, οριστική διακοπή.
	Βαθμού ≥ 3	Οριστική διακοπή.
Πρωτεϊνουρία	≥ 2 g / 24ωρο	- Διακοπή έως ότου η πρωτεϊνουρία υποχωρήσει πλήρως ή μειωθεί κάτω από 1 g / 24ωρο (Βαθμού 1). - Συνέχιση σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Εάν ο ασθενής εξακολουθεί να παρουσιάζει πρωτεϊνουρία ≥ 2 g / 24 ώρες μετά τη λήψη 3 mg ημερησίως, οριστική διακοπή. Οριστική διακοπή σε περίπτωση νεφρωσικού συνδρόμου.
Ανωμαλίες σε εξέταση ηπατικής λειτουργίας	Ανωμαλίες Βαθμού 2 ή 3 σε εξέταση ηπατικής λειτουργίας	- Διακοπή έως ότου αποκατασταθεί η φυσιολογικότητα των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας σε Βαθμού 1 ή στις τιμές αρχικής αξιολόγησης. - Συνέχιση σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Εάν ο ασθενής εξακολουθεί να παρουσιάζει ανωμαλίες Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 σε εξέταση ηπατικής λειτουργίας μετά τη λήψη 3 mg ημερησίως, οριστική διακοπή.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα ¹	Τροποποίηση δόσης
	Αύξηση των τιμών της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) σε Βαθμού ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) με ταυτόχρονη αύξηση των τιμών της ολικής χολερυθρίνης $> 2 \times \text{ULN}$ απουσία χολόστασης. Ανωμαλίες Βαθμού 4 σε εξέταση ηπατικής λειτουργίας	Οριστική διακοπή.
Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES)	Βαθμού 2	- Χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής. - Διακοπή έως ότου το σύνδρομο PPES επανέλθει σε Βαθμού 1 ή στο σημείο αρχικής αξιολόγησης. - Συνέχιση στο ίδιο επίπεδο δόσης.
	Βαθμού 3	- Χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής. - Διακοπή έως ότου το σύνδρομο PPES επανέλθει σε Βαθμού 1 ή στο σημείο αρχικής αξιολόγησης. - Συνέχιση σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Εάν ο ασθενής εξακολουθεί να παρουσιάζει σύνδρομο PPES Βαθμού 3 μετά τη λήψη 3 mg ημερησίως, οριστική διακοπή.
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3	- Διακοπή έως ότου η αντίδραση επανέλθει σε Βαθμού 1 ή στο σημείο αρχικής αξιολόγησης. - Συνέχιση σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Εάν ο ασθενής εξακολουθεί να παρουσιάζει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 μετά τη λήψη 3 mg ημερησίως, οριστική διακοπή.
	Βαθμού 4	Διακοπή. Εξετάστε το ενδεχόμενο συνέχισης σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1 εάν η τοξικότητα υποχωρήσει σε Βαθμού 1 ή στα επίπεδα αρχικής αξιολόγησης και το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τους κινδύνους.

¹Διαβάθμιση σύμφωνα με κοινά κριτήρια ορολογίας των εθνικών αντικαρκινικών ινστιτούτων για τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Έκδοση 5.0 (NCI CTCAE v5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια, μέτρια, ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Το FRUZAQLA δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς το FRUZAQLA δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του FRUZAQLA στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου.

Τρόπος χορήγησης

Το FRUZAQLA προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα καψάκια μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή και θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να μασώνται, να διαλύονται ή να ανοίγονται, καθώς είναι άγνωστη η πιθανή επίπτωση αυτών των αλλαγών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπέρταση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένης της υπερτασικής κρίσης, σε ασθενείς που λαμβάνουν φρουκουιντινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Η προϋπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να παρακολουθείται και να ελέγχεται επαρκώς σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με φρουκουιντινίμη.

Η υπέρταση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ιατρικά με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα και προσαρμογή της δόσης της φρουκουιντινίμης, εφόσον είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.2). Η φρουκουιντινίμη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση υπέρτασης που δεν μπορεί να ελεγχθεί με αντιυπερτασική αγωγή ή σε ασθενείς με υπερτασική κρίση.

Αιμορραγικά επεισόδια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φρουκουιντινίμη, συμπεριλαμβανομένων επεισοδίων της γαστρεντερικής οδού (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί σοβαρά και ενίοτε θανατηφόρα αιμορραγικά επεισόδια σε ασθενείς μετά από θεραπεία με φρουκουιντινίμη.

Θα πρέπει να παρακολουθούνται οι αιματολογικές τιμές και η πήξη του αίματος σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιπηκτικά ή άλλα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας που απαιτεί άμεση ιατρική παρέμβαση, η φρουκουιντινίμη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

Έχουν αναφερθεί συμβάντα διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φρουκουιντινίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα συμπτώματα της διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φρουκουιντινίμη.

Η φρουκουιντινίμη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Πρωτεϊνουρία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φρουκουιντινίμη.

Η πρωτεϊνουρία θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φρουκουιντινίμη σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. Σε περίπτωση ανίχνευσης πρωτεϊνουρίας ≥ 2 g / 24ωρο με ταινία εξέτασης ούρων, ενδεχομένως να χρειαστεί προσωρινή διακοπή, προσαρμογή της δόσης ή οριστική διακοπή. Η φρουκουιντινίμη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν νεφρωσικό σύνδρομο (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES)

Το PPES είναι η πιο συχνή δερματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση ανίχνευσης δερματικών αντιδράσεων Βαθμού ≥ 2 , ενδεχομένως να χρειαστεί προσωρινή διακοπή, προσαρμογή της δόσης ή οριστική διακοπή (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχει αναφερθεί περίπτωση PRES σε 1 ασθενή (0,1%) που λάμβανε φρουκουιντινίμη σε κλινικές μελέτες (βλ. επίσης παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μια σπάνια νευρολογική διαταραχή που μπορεί να εκδηλωθεί με κεφαλαλγία, επιληπτική κρίση, λήθαργο, σύγχυση, διαταραχή της νοητικής λειτουργίας, τύφλωση και άλλες διαταραχές της όρασης ή νευρολογικές διαταραχές, με ή χωρίς συσχετισμένη υπέρταση. Για τη διάγνωση του PRES απαιτείται επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση με μαγνητική τομογραφία (MRI). Σε ασθενείς που εμφανίζουν PRES, συνιστάται η διακοπή της φρουκουιντινίμης, καθώς και έλεγχος της υπέρτασης και υποστηρικτική φαρμακευτική διαχείριση των λοιπών συμπτωμάτων.

Διαταραχές epούλωσης τραύματος

Έχει αναφερθεί συμβάν διαταραχής epούλωσης τραύματος σε 1 ασθενή (0,1%) που λάμβανε φρουκουιντινίμη σε κλινικές μελέτες.

Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της φρουκουιντινίμης για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Η χορήγηση φρουκουιντινίμης δεν θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την επέμβαση, εφόσον αυτό ενδείκνυται κλινικά όταν υπάρχουν ενδείξεις επαρκούς επώλωσης τραύματος.

Αρτηριακά και φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα

Συνιστάται να αποφεύγεται η έναρξη θεραπείας με φρουκουιντινίμη σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοεμβολικών συμβάντων (συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής) εντός των τελευταίων 6 μηνών ή με ιστορικό εγκεφαλικού ή/και παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου εντός των τελευταίων 12 μηνών. Εάν υπάρχει υποψία αρτηριακής θρόμβωσης, η φρουκουιντινίμη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Έκδοχα

Τα καψάκια φρουκουιντινίμης 1 mg περιέχουν ταρτραζίνη (E102) και χρωστική sunset yellow FCF (E110), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Τα καψάκια φρουκουιντινίμης 5 mg περιέχουν χρωστική Allura red AC (E129), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της φρουκουιντινίμης

Επαγωγείς του CYP3A

Η συγχορήγηση της φρουκουιντινίμης με ριφαμπικίνη (ισχυρό επαγωγέα του CYP3A) 600 mg μία φορά ημερησίως μείωσε την AUC_{inf} της φρουκουιντινίμης κατά 65% και μείωσε τη συγκέντρωση C_{max} κατά 12%. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της φρουκουιντινίμης με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς του CYP3A.

Αναστολείς του CYP3A

Η συγχορήγηση της φρουκουιντινίμης με ιτρακοναζόλη (ισχυρό αναστολέα του CYP3A) 200 mg δύο φορές ημερησίως δεν επέφερε κλινικά σημαντικές μεταβολές στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) και στη C_{max} της φρουκουιντινίμης. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της φρουκουιντινίμης κατά την ταυτόχρονη χρήση της με αναστολείς του CYP3A.

Παράγοντες που καταστέλλουν την έκκριση γαστρικού οξέος

Η συγχορήγηση της φρουκουιντινίμης με ραμπεπραζόλη (αναστολέα της αντλίας πρωτονίων) 40 mg μία φορά ημερησίως δεν επέφερε κλινικά σημαντικές μεταβολές στην AUC της φρουκουιντινίμης. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της φρουκουιντινίμης κατά την ταυτόχρονη χρήση της με παράγοντες που καταστέλλουν την έκκριση γαστρικού οξέος.

Επίδραση της φρουκουιντινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Η συγχορήγηση μονήρους δόσης ετεξιλικής δαβιγατράνης 150 mg (υπόστρωμα της P-gp) με μία δόση φρουκουιντινίμης 5 mg μείωσε την AUC της δαβιγατράνης κατά 9%. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τα υποστρώματα της Pgp κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης τους με φρουκουιντινίμη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP)

Η συγχορήγηση μονήρους δόσης ροσουβαστατίνης 10 mg (υπόστρωμα της BCRP) με μία δόση φρουκουιντινίμης 5 mg μείωσε την AUC της ροσουβαστατίνης κατά 19%. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τα υποστρώματα της BCRP κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης τους με φρουκουιντινίμη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της φρουκουιντινίμης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φρουκουιντινίμης σε εγκύους.

Σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης της, η φρουκουιντινίμη είναι πιθανό να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων δυσπλασιών στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3). Το FRUZAQLA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με φρουκουιντινίμη.

Εάν χρησιμοποιηθεί φρουκουιντινίμη κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει τη θεραπεία, πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν έχει εξακριβωθεί η ασφαλής χρήση της φρουκουιντινίμης κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Δεν είναι γνωστό εάν η φρουκουιντινίμη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ζώα σχετικά με την απέκκριση της φρουκουιντινίμης στο γάλα των ζώων. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της φρουκουιντινίμης στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η φρουκουιντινίμη ενδέχεται να επηρεάζει την ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φρουκουιντινίμη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ενδέχεται να παρουσιαστεί κόπωση μετά τη χορήγηση φρουκουιντινίμης (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι υπέρταση (49,3%), ανορεξία (35,6%), πρωτεϊνουρία (35,5%), PPES (34,6%), υποθυρεοειδισμός (32,4%), δυσφωνία (28,6%), διάρροια (26,3%) και εξασθένηση (24,5%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 είναι η υπέρταση (19,1%) και το PPES (8,3%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αιμορραγία γαστρεντερικού (1,5%), πνευμονία (1,5%), υπέρταση (1,5%) και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (1,3%).

Η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 7,6%. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδηγεί σε διακοπή της θεραπείας είναι η πρωτεϊνουρία (1,6%).

Η συχνότητα μείωσης της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 20,5%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε μείωση της δόσης είναι το PPES (6,4%), η υπέρταση (3,7%) και η πρωτεϊνουρία (3,4%).

Λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές μελέτες σε 911 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία για mCRC. Οι ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση (5 mg) μονοθεραπείας με φρουκουιντινίμη (5 mg μία φορά ημερησίως για 3 διαδοχικές εβδομάδες με διάλειμμα 1 εβδομάδας) για μέση διάρκεια 3,68 μηνών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ή από τη χρήση της φρουκουιντινίμης μετά τη διάθεσή της στην αγορά αναφέρονται στον Πίνακα 3 ανά κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και ανά συχνότητα. Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα μετά τη διάθεση στην αγορά). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με mCRC που λαμβάνουν φρουκουιντινίμη (N=911)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες Κάθε βαθμού
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Πνευμονία Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού ¹ Βακτηριακές λοιμώξεις ²
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Θρομβοπενία ³
	Συχνές	Λευκοπενία ⁴ Ουδετεροπενία ⁵
Ενδοκρινικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υποθυρεοειδισμός ⁶
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Ανορεξία ⁷
	Συχνές	Υποκαλιαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας*
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση ⁸
	Μη γνωστές	Αορτικός διαχωρισμός [†]
	Πολύ συχνές	Δυσφωνία ⁹

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες Κάθε βαθμού
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Συχνές	Επίσταξη Πόνος στον λαιμό ¹⁰
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια Στοματίτιδα ¹¹
	Συχνές	Αιμορραγία γαστρεντερικού ¹² Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ¹³ Αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα ¹⁴ Άλγος στόματος ¹⁵
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα ¹⁶
Ηπατοχολικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση Αυξημένη ολική χολερυθρίνη ¹⁷ Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης
	Όχι συχνές	Χολοκυστίτιδα ¹⁸
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας
	Συχνές	Εξάνθημα ¹⁹
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετική δυσφορία ²⁰ Αρθραλγία
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές	Πρωτεϊνουρία ²¹
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Εξασθένηση Κόπωση
	Συχνές	Φλεγμονή βλεννογόνου
	Όχι συχνές	Διαταραχή epούλωσης τραύματος*, ²²

Τα δεδομένα ασφάλειας βασίζονται σε όλους τους ασθενείς με mCRC που έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση (5 mg) μονοθεραπείας με φρουκουιντίνιμη (5 mg μία φορά ημερησίως για 3 διαδοχικές εβδομάδες με διάλειμμα 1 εβδομάδας) στις ακόλουθες συγκεντρωτικές μελέτες: 2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO, 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 συμπεριλαμβανομένης της ιαπωνικής κοόρτης ασφαλείας ανοικτής ετικέτας, 2009-013-00CH1, 2012013-00CH3, 201501300US1.

*Αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες και μετά τη διάθεση του προϊόντος στην αγορά.

[†]Αναφέρθηκε μετά τη διάθεση του προϊόντος στην αγορά.

Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν ομάδα σχετικών συμβάντων που περιγράφουν περισσότερο μια ιατρική πάθηση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν:

¹Η λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού περιλαμβάνει ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού

²Οι βακτηριακές λοιμώξεις περιλαμβάνουν ασυμπτωματική βακτηριουρία, βακτηριακή λοίμωξη, βακτηριουρία, κυτταρίτιδα, κολίτιδα από *Clostridium difficile*, λοίμωξη από *Clostridium difficile*, σήψη από *Enterobacter*, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο, θυλακίτιδα, δοθιήνας, παρωνυχία, φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο, βακτηριαιμία από στρεπτόκοκκο, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος βακτηριακή, ουρολοίμωξη από σταφυλόκοκκο

³Η θρομβοπενία περιλαμβάνει μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, θρομβοπενία

⁴Η λευκοπενία περιλαμβάνει λευκοπενία, μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων

⁵Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει ουδετεροπενία, μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων

⁶Ο υποθυρεοειδισμός περιλαμβάνει αυξημένη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη αίματος, υποθυρεοειδισμό

⁷Η ανορεξία περιλαμβάνει μείωση όρεξης, απώλεια βάρους

⁸Η υπέρταση περιλαμβάνει αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση, αυξημένη αρτηριακή πίεση του αίματος, διαστολική υπέρταση, υπέρταση, υπερτασική κρίση

⁹Η δυσφωνία περιλαμβάνει αφωνία, δυσφωνία

¹⁰Ο πόνος στον λαιμό περιλαμβάνει δυσφορία στον λάρυγγα, άλγος λάρυγγα, στοματοφαρυγγική δυσφορία, στοματοφαρυγγικό άλγος

¹¹Η στοματίτιδα περιλαμβάνει αφθώδες έλκος, εξέλκωση των ούλων, εξέλκωση στόματος, στοματίτιδα, εξέλκωση της γλώσσας

¹²Η αιμορραγία γαστρεντερικού περιλαμβάνει πρωκτική αιμορραγία, αιμορραγούσα αναστόμωση, γαστρορραγία, αιμορραγία γαστρεντερικού, αιματοχεσία, αιμορροϊδική αιμορραγία, εντερική αιμορραγία, αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, ορθοπρωκτική αιμορραγία, αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα

¹³Η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα περιλαμβάνει διάτρηση στομάχου, διάτρηση γαστρικού έλκους, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, διάτρηση του εντέρου, διάτρηση παχέος εντέρου, διάτρηση του ορθού, διάτρηση του λεπτού εντέρου

¹⁴Τα αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα περιλαμβάνουν αυξημένη αμυλάση, υπεραμυλασαιμία, υπερλιπασαιμία, αυξημένη λιπάση

¹⁵Το άλγος στόματος περιλαμβάνει άλγος των ούλων, άλγος στόματος, οδονταλγία

¹⁶Η παγκρεατίτιδα περιλαμβάνει παγκρεατίτιδα, οξεία παγκρεατίτιδα

¹⁷Η αυξημένη ολική χολερυθρίνη περιλαμβάνει αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη μη συζευγμένη χολερυθρίνη αίματος, υπερχολερυθριναιμία, ίκτερο, χολοστατικό ίκτερο

¹⁸Η χολοκυστίτιδα περιλαμβάνει χολοκυστίτιδα, οξεία χολοκυστίτιδα, χολοκυστίτιδα λοιμώδη

¹⁹Το εξάνθημα περιλαμβάνει εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες

²⁰Η μυοσκελετική δυσφορία περιλαμβάνει οστικό άλγος, μυϊκούς σπασμούς, μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, μυοσκελετικό άλγος, αυχενάλγία, άλγος σε άκρο

²¹Η πρωτεϊνουρία περιλαμβάνει λευκωματουρία, παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα, πρωτεϊνουρία

²²Η διαταραχή επούλωσης τραύματος περιλαμβάνει διαταραχή επούλωσης, διάνοιξη τραύματος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα για τις ακόλουθες επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση (5 mg) φρουκουιντινίμπης (5 mg μία φορά ημερησίως για 3 συνεχόμενες εβδομάδες με διάλειμμα 1 εβδομάδας) στο πλαίσιο τριών τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών (2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO, 2019-013-GLOB1/FRESCO2). Οι κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Υπέρταση

Η υπέρταση αναφέρθηκε στο 47,4% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμπης. Περίπου τα μισά από αυτά τα συμβάντα εμφανίστηκαν κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με φρουκουιντινίμπη. Υπέρταση Βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκε στο 18,4% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμπης. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση στους ασθενείς που λάμβαναν φρουκουιντινίμπη ήταν 15 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 7,6 μήνες). Τρεις ασθενείς (0,4%) που λάμβαναν φρουκουιντινίμπη παρουσίασαν υπερτασική κρίση. Τα περισσότερα από τα συμβάντα υποχώρησαν ή επιλύθηκαν με προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης, στο 3,1% και στο 3,7% των ασθενών αντίστοιχα. Στο 0,5% των ασθενών, η υπέρταση οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας.

Αιμορραγικά επεισόδια

Αιμορραγικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 26,5% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμπης και στο 14,6% των ασθενών στο σκέλος εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα από τα αιμορραγικά επεισόδια στους ασθενείς που λάμβαναν φρουκουιντινίμπη ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας (η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων Βαθμού ≥ 3 ήταν 2,0% στο σκέλος φρουκουιντινίμπης). Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση στους ασθενείς που λάμβαναν φρουκουιντινίμπη ήταν 23 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 9,8 μήνες). Θανατηφόρα αιμορραγικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 0,5% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμπης. Η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης ήταν 1,2%. Οι πιο συχνές αιμορραγικές αντιδράσεις ήταν αιμορραγία γαστρεντερικού (7%) και επίσταξη (5,6%). Το συχνότερα αναφερόμενο σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο ήταν η αιμορραγία γαστρεντερικού, η οποία αναφέρθηκε στο 1,5% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμπης σε σύγκριση με το 0,5% στο σκέλος εικονικού φαρμάκου.

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

Συμβάντα διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα αναφέρθηκαν στο 1,5% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμπης. Θανατηφόρα συμβάντα διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα αναφέρθηκαν στο 0,1% των ασθενών που λάμβαναν φρουκουιντινίμπη. Το πιο συχνό συμβάν διάτρησης του

γαστρεντερικού σωλήνα ήταν η διάτρηση του εντέρου (0,8%). Η συχνότητα εμφάνισης συμβάντων διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης ήταν 1,0%.

Πρωτεϊνουρία

Η πρωτεϊνουρία αναφέρθηκε στο 32,9% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμης. Τα περισσότερα από τα συμβάντα πρωτεϊνουρίας στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με φρουκουιντινίμη ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας (η συχνότητα εμφάνισης συμβάντων πρωτεϊνουρίας Βαθμού ≥ 3 ήταν 2,8% στο σκέλος φρουκουιντινίμης). Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση στους ασθενείς που λάμβαναν φρουκουιντινίμη ήταν 28 ημέρες (εύρος: 6 ημέρες έως 1,3 έτη). Τα περισσότερα συμβάντα υποχώρησαν ή επιλύθηκαν με προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης. Στο 1,8% των ασθενών που λάμβαναν φρουκουιντινίμη, η πρωτεϊνουρία οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας.

Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES)

Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας αναφέρθηκε στο 32,7% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμης. Η συχνότητα εμφάνισης PPES Βαθμού ≥ 3 στο σκέλος φρουκουιντινίμης ήταν 8,5%. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση στους ασθενείς που λάμβαναν φρουκουιντινίμη ήταν 20 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 7,4 μήνες). Τα περισσότερα συμβάντα υποχώρησαν ή επιλύθηκαν με προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης, στο 6,4% και στο 6,3% των ασθενών αντίστοιχα. Στο 0,5% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία, το PPES οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Αναφέρθηκε ένα περιστατικό (0,1%) PRES (Βαθμού 4) σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με φρουκουιντινίμη σε κλινικές μελέτες. PRES έχει επίσης αναφερθεί και σε περιστατικά μετά τη διάθεση του φαρμάκου στην αγορά. Όλα τα περιστατικά PRES επιλύθηκαν με διακοπή της θεραπείας.

Υποθυρεοειδισμός

Υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε στο 31,5% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμης. Η συχνότητα εμφάνισης θυρεοειδικής δυσλειτουργίας Βαθμού ≥ 3 στο σκέλος φρουκουιντινίμης ήταν χαμηλή (0,3%). Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση στους ασθενείς που λάμβαναν φρουκουιντινίμη ήταν 56 ημέρες (εύρος: 18 ημέρες έως 1,4 έτη). Κανένα συμβάν δεν οδήγησε σε μείωση της δόσης ή σε διακοπή της θεραπείας.

Λοιμώξεις

Λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 23,4% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμης και στο 13,3% των ασθενών στο σκέλος εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα συμβάντα λοιμώξεων σε ασθενείς που λάμβαναν φρουκουιντινίμη ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας (η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων Βαθμού ≥ 3 ήταν 6% στο σκέλος φρουκουιντινίμης). Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 4,1% των ασθενών και θανατηφόρα συμβάντα λοιμώξεων αναφέρθηκαν στο 1,0% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμης. Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης ήταν 0,9%. Η πιο συχνή αντίδραση λοίμωξης ήταν λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (5,0%). Η συχνότερα αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη ήταν η πνευμονία (1,4%).

Ανωμαλίες σε εξέταση ηπατικής λειτουργίας

Ανωμαλίες σε εξέταση ηπατικής λειτουργίας αναφέρθηκαν στο 36,4% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμης και στο 23,5% των ασθενών στο σκέλος εικονικού φαρμάκου. Οι περισσότερες ηπατοχολικές διαταραχές σε ασθενείς που λάμβαναν φρουκουιντινίμη ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας (η συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών σε εξέταση ηπατικής λειτουργίας Βαθμού ≥ 3 ήταν 8,8% στο σκέλος φρουκουιντινίμης). Τα πιο συχνά συμβάντα ανωμαλιών σε εξέταση ηπατικής λειτουργίας ήταν η αυξημένη AST (18,1%), αυξημένη ολική χολερυθρίνη (18,3%), και αυξημένη ALT

(15,5%). Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση στους ασθενείς που λάμβαναν φρουκουιντινίμη ήταν 28 ημέρες (εύρος: 4 ημέρες έως 12 μήνες). Σοβαρές ανωμαλίες σε εξέταση ηπατικής λειτουργίας αναφέρθηκαν στο 2,3% των ασθενών και θανατηφόρες ανωμαλίες σε εξέταση ηπατικής λειτουργίας αναφέρθηκαν στο 0,3% των ασθενών στο σκέλος φρουκουιντινίμης. Οι ανωμαλίες σε εξέταση ηπατικής λειτουργίας οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή και μείωση της δόσης στο 4,6% και στο 2,0% των ασθενών αντίστοιχα, και σε οριστική διακοπή στο 1,5% των ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη δόση φρουκουιντινίμης που μελετήθηκε στο πλαίσιο των κλινικών μελετών ήταν 6 mg ημερησίως.

Οι επιπτώσεις της χορήγησης υπερβολικής δόσης φρουκουιντινίμης δεν είναι γνωστές, ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο για υπερβολική δόση φρουκουιντινίμης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να διακοπεί η λήψη φρουκουιντινίμης, θα πρέπει να ληφθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και ο ασθενής να παρακολουθείται έως ότου σταθεροποιηθεί η κλινική του κατάσταση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του παράγοντα ανάπτυξης του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGFR), κωδικός ATC: L01EK04

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φρουκουιντινίμη είναι εκλεκτικός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης των VEGFR-1, -2 και -3, με αντικαρκινική δράση που προκύπτει από την καταστολή της παθολογικής αγγειογένεσης στους όγκους.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Δεν παρατηρήθηκε επιμήκυνση του διορθωμένου ως προς την καρδιακή συχνότητα διαστήματος QT (QTc) (> 10 ms) στη συνιστώμενη δόση φρουκουιντινίμης. Από ανάλυση συγκέντρωσης-QT (N=205) δεν προέκυψαν στοιχεία που να αποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης φρουκουιντινίμης στο πλάσμα και των μεταβολών στο διάστημα QTc σε σύγκριση με την αρχική αξιολόγηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φρουκουιντινίμης σε συνδυασμό με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη φάσης III (FRESCO-2) σε ασθενείς με mCRC που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία με βάση, μεταξύ άλλων, την οξαλιπλατίνη και την ιρινοτεκάνη. Η κλινική αποτελεσματικότητα της φρουκουιντινίμης στη μελέτη FRESCO-2 περιγράφεται παρακάτω.

Μελέτη FRESKO-2

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της φρουκουιντινίμπης αξιολογήθηκαν σε μια παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (FRESKO-2) σε 691 ασθενείς με mCRC που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε τυπικές εγκεκριμένες θεραπείες, όπως χημειοθεραπεία με βάση την φθοριοπυριμιδίνη, την οξαλιπλατίνη και την ιρινοτεκάνη, θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες anti-VEGF, θεραπεία anti-EGFR σε περίπτωση μη μεταλλαγμένου γονιδίου RAS, και έχουν παρουσιάσει πρόοδο νόσου ή είχαν δυσανεξία στην τριφλουριδίνη/τιπιρακίλη ή/και στη ρεγοραφενίμπη. Οι ασθενείς κρίθηκαν δυσανεκτικοί στην τριφλουριδίνη/τιπιρακίλη ή στη ρεγοραφενίμπη εάν έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση οποιουδήποτε από αυτούς τους παράγοντες και η θεραπεία τους διακόπηκε για άλλους λόγους, εκτός από την εξέλιξη της νόσου. Οι ασθενείς με όγκους MSI-H ή dMMR λάμβαναν προηγουμένως θεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ οι ασθενείς με μεταλλαγμένους όγκους BRAF V600E λάμβαναν προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα BRAF, εφόσον ήταν εγκεκριμένος και διαθέσιμος στην αντίστοιχη χώρα ή περιοχή του ασθενούς. Η τυχαιοποίηση διαστρωμάτωθηκε ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία (τριφλουριδίνη/τιπιρακίλη έναντι ρεγοραφενίμπης έναντι συνδυασμού τριφλουριδίνης/τιπιρακίλης και ρεγοραφενίμπης), την κατάσταση του γονιδίου RAS (μη μεταλλαγμένο έναντι μεταλλαγμένου), και τη διάρκεια της μεταστατικής νόσου (≤ 18 μηνών έναντι > 18 μηνών).

Αποκλείστηκαν ασθενείς με λειτουργική κατάσταση ≥ 2 βάσει της κλίμακας ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 50\%$, συστολική αρτηριακή πίεση > 140 mm Hg ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 90 mm Hg, πρωτεΐνη ούρων ≥ 1 g/24h ή σωματικό βάρος < 40 kg. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης των συμπαγών όγκων στη θεραπεία [RECIST], έκδοση 1.1), ενώ άλλα υποστηρικτικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό ελέγχου της νόσου.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 691 ασθενείς (2:1) για να λαμβάνουν φρουκουιντινίμπη 5 mg από στόματος μία φορά ημερησίως (N=461) σε συνδυασμό με BSC ή εικονικό φάρμακο από στόματος μία φορά ημερησίως (N=230) σε συνδυασμό με BSC (στο εξής θα αναφέρονται ως φρουκουιντινίμπη και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα), για 21 συνεχόμενες ημέρες θεραπείας με επακόλουθο διάλειμμα 7 ημερών για κύκλο θεραπείας 28 ημερών.

Μεταξύ των 691 τυχαιοποιημένων ασθενών, η διάμεση ηλικία ήταν τα 64 έτη (εύρος: 25 έως 86), με το 47% να είναι ≥ 65 ετών. Το 55,7% των ασθενών ήταν άνδρες, το 80,9% ήταν λευκοί, και είχαν λειτουργική κατάσταση 0 (43,1%) ή 1 (56,9%) βάσει της κλίμακας ECOG. Αναφέρθηκε μη μεταλλαγμένο ογκογονίδιο RAS στο 36,9% των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη. Η διάμεση διάρκεια της μεταστατικής νόσου ήταν 39 μήνες (εύρος: 6 μήνες έως 16,1 έτη). Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας για μεταστατική νόσο ήταν 4 (εύρος: 2 έως 16). Επιπλέον της χημειοθεραπείας με βάση την φθοριοπυριμιδίνη, την οξαλιπλατίνη και την ιρινοτεκάνη, το 96,4% των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία anti-VEGF, το 38,8% είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία anti-EGFR, το 52,2% είχε λάβει τριφλουριδίνη/τιπιρακίλη και το 8,4% είχε λάβει ρεγοραφενίμπη, ενώ το 39,4% είχε λάβει ταυτόχρονα τριφλουριδίνη/τιπιρακίλη και ρεγοραφενίμπη, το 4,6% είχε λάβει ανοσοθεραπεία και το 2,3% είχε λάβει αναστολέα BRAF.

Στη μελέτη FRESKO-2, η προσθήκη της φρουκουιντινίμπης στην BSC είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σε σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και BSC (βλ. Πίνακα 4 και Εικόνα 1).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη FRESCO-2

Καταληκτικό σημείο	Φρουκουιντίνιμη (N=461)	Εικονικό φάρμακο (N=230)
OS		
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	7,4 (6,7, 8,2)	4,8 (4,0, 5,8)
Αναλογία κινδύνου ¹ (95% CI)	0,66 (0,55, 0,80)	
Τιμή p ²	< 0,001	
PFS ³		
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	3,7 (3,5, 3,8)	1,8 (1,8, 1,9)
Αναλογία κινδύνου ¹ (95% CI)	0,32 (0,27 έως 0,39)	
Τιμή p ²	< 0,001	

Συντμήσεις: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HR=αναλογία κινδύνου, N=αριθμός ασθενών,

OS=συνολική επιβίωση, PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

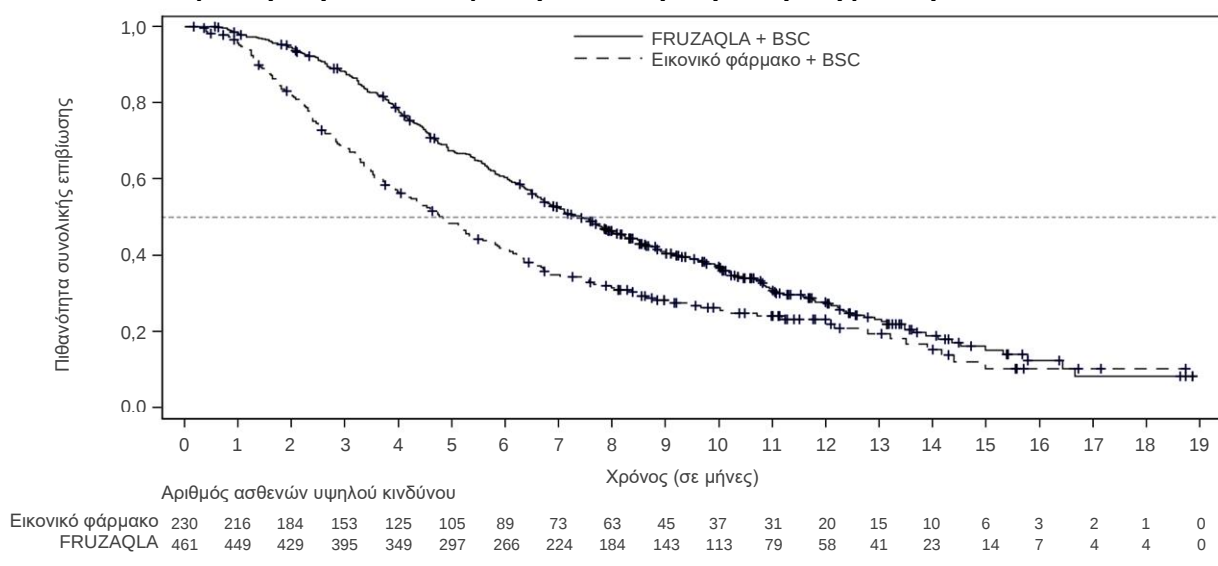
Οι διάμεσες τιμές των OS και PFS υπολογίστηκαν σύμφωνα με τη μέθοδο Kaplan-Meier.

¹Η τιμή HR και το 95% CI υπολογίστηκαν σύμφωνα με το διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox (το οποίο λαμβάνει υπόψη τους παράγοντες διαστρωμάτωσης), όπου το σκέλος της θεραπείας είναι η μοναδική συμεταβλητή στο μοντέλο.

²Η τιμή p (αμφίπλευρη) υπολογίστηκε σύμφωνα με τον διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank, ώστε να λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες διαστρωμάτωσης.

³Αξιολογήθηκε από τον ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1.1.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση στη μελέτη FRESCO-2



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το FRUZAQLA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση της φρουκουιντινίμης, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης φρουκουιντινίμης στο πλάσμα (T_{max}) ήταν περίπου 2 ώρες. Η φρουκουιντινίμη παρουσίασε δεύτερη μέγιστη απορρόφηση περίπου 24 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά ημερησίως, η έκθεση της φρουκουιντινίμης (C_{max} και AUC_{0-24h}) αυξήθηκε κατ' αναλογία προς τη δόση σε όλο το εύρος δόσεων από 1 έως 6 mg (0,2 έως 1,2 φορές επί τη συνιστώμενη δόση). Μετά τη χορήγηση φρουκουιντινίμης 5 mg μία φορά ημερησίως για 21 ημέρες με διάλειμμα 7 ημερών σε κύκλο 28 ημερών σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους σε προχωρημένο στάδιο, επιτεύχθηκε κατάσταση ισορροπίας της φρουκουιντινίμης μετά από 14 ημέρες, ενώ η μέση συγκέντρωση με βάση την AUC_{0-24h} ήταν τετραπλάσια σε σχέση με μία μόνο δόση. Στη συνιστώμενη δόση 5 mg φρουκουιντινίμης, ο γεωμετρικός μέσος (%CV) C_{max} και AUC_{0-24h} για τη φρουκουιντινίμη σε κατάσταση ισορροπίας ήταν 300 ng/mL (28%) και 5.880 ng*h/mL (29%), αντίστοιχα.

Επίδραση της τροφής

Σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, ένα πλούσιο σε λιπαρά γεύμα δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φρουκουιντινίμης σε υγιή άτομα. Η φρουκουιντινίμη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της φρουκουιντινίμης είναι περίπου 48,5 L. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της φρουκουιντινίμης είναι περίπου 95% σε συνθήκες *in vitro* και κυρίως δεσμεύεται στην ανθρώπινη λευκωματίνη ορού.

Βιομετασχηματισμός

Η φρουκουιντινίμη μεταβολίζεται από διάφορα ένζυμα, συμπεριλαμβανομένων των συστημάτων ενζύμων CYP450 (υποοικογένειες CYP3A και CYP2C) και λοιπών εκτός CYP450. Η μελέτη του μεταβολισμού *in vivo* και του ισοζυγίου μάζας επισημασμένης φρουκουιντινίμης [^{14}C] έδειξε ότι η φρουκουιντινίμη υπάρχει κυρίως στο ανθρώπινο πλάσμα στην αμετάβλητη μορφή της και αντιστοιχεί κατά προσέγγιση στο 72% της συνολικής έκθεσης στο πλάσμα, ενώ ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης της φρουκουιντινίμης με την καταλυτική δράση του CYP3A4 αντιστοιχεί σε περίπου 17% της συνολικής έκθεσης στο πλάσμα. Άλλες μεταβολικές οδοί είναι η μονοοξείδωση πολλαπλών σημείων, η O-απομεθυλίωση, η N-απομεθυλίωση, ο δακτύλιος O-δεκιναζολίνης και η υδρόλυση αμιδίων. Οι μεταβολίτες της φάσης II είναι κυρίως παράγωγα γλυκουρονικού οξέος και θειικού οξέος των προϊόντων της φάσης I.

Μελέτες *in vitro*

Ένζυμα του κυτοχρώματος P450

Το CYP3A4 ήταν το κύριο ένζυμο μεταξύ των ισομορφών του CYP που συμμετέχουν στον μεταβολισμό της φρουκουιντινίμης, με ήσσονα συνεισφορά από τα ένζυμα CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19. Η φρουκουιντινίμη δεν είναι αναστολέας των ενζύμων CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A, ούτε επαγωγέας των ενζύμων CYP1A2, CYP2B6, CYP3A σε θεραπευτικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Συστήματα μεταφορέων

Η φρουκουιντινίμη δεν αποτελεί υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp), της πρωτεΐνης μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1 ή της πρωτεΐνης OATP1B3. Σε μελέτες *in vitro* η φρουκουιντινίμη ανέστειλε την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και την πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) με δόσοεξαρτώμενο τρόπο και παρουσίασε υδατοδιαλυτότητα ανάλογα με το pH. Η

φρουκουιντινίμη δεν είναι αναστολέας των OATP1B1 και OATP1B3, των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT)1 και OAT3, του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT)2, της πρωτεΐνης εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE)1 ή της MATE2-K σε θεραπευτικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) της φρουκουιντινίμης είναι 14,8 mL/min σε κατάσταση ισορροπίας μετά τη χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους σε προχωρημένο στάδιο. Η μέση ημιζωή αποβολής της φρουκουιντινίμης είναι περίπου 42 ώρες.

Μετά τη χορήγηση μίας δόσης φρουκουιντινίμης 5 mg επισημασμένης με ραδιενεργό ιχνηθέτη σε υγιή άτομα, περίπου το 60% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα (0,5% της δόσης ως αμετάβλητη φρουκουιντινίμη), ενώ το 30% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (5% της δόσης ως αμετάβλητη φρουκουιντινίμη).

Ειδικό πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τις φαρμακοκινητικές αναλύσεις στον εν λόγω πληθυσμό, η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] 30 έως 89 mL/min) δεν είχε κλινικά σημαντική επίπτωση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φρουκουιντινίμης. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη, η AUC_{0-inf} και η C_{max} της μη δεσμευμένης φρουκουιντινίμης ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με μέτρια (CrCL 30 – 59 mL/min, N = 8) ή σοβαρή (CrCL 15 – 29 mL/min, N = 8) νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCL ≥ 90 mL/min, N = 8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φρουκουιντινίμης μεταξύ ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και ασθενών με ήπια (ολική χολερυθρίνη ≤ ULN με AST μεγαλύτερο του ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1 έως 1,5 φορές του ULN με οποιαδήποτε τιμή AST) ηπατική δυσλειτουργία, σύμφωνα με φαρμακοκινητικές αναλύσεις στον πληθυσμό. Σύμφωνα με ειδική φαρμακοκινητική μελέτη σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, μετά τη χορήγηση μίας δόσης φρουκουιντινίμης 2 mg από στόματος, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κανονικοποιημένη ως προς τη δόση AUC της φρουκουιντινίμης σε άτομα με μέτρια (Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο ή φυλή

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις στον πληθυσμό έδειξαν ότι η ηλικία (18 έως 82 ετών), το σωματικό βάρος (48 έως 108 kg), το φύλο ή η φυλή δεν είχαν κλινικά σημαντικές επιπτώσεις στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φρουκουιντινίμης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με τη φρουκουιντινίμη σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων και αναπαραγωγικής τοξικότητας, παρατηρήθηκε τοξικότητα σε μέσες συγκεντρώσεις φρουκουιντινίμης πλάσματος κάτω από τις αναμενόμενες θεραπευτικές συγκεντρώσεις στον άνθρωπο.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες για την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα, οι κύριες επιπτώσεις στα όργανα-στόχους εντοπίστηκαν στον γαστρεντερικό σωλήνα, στο ηπατοχολικό σύστημα, στο ανοσοποιητικό σύστημα, στο σκελετικό σύστημα (μηριαίο οστό και δόντια), στους νεφρούς, στο αιμοποιητικό σύστημα και στα επινεφρίδια και φάνηκε πως σχετίζονται με τη φαρμακολογία της αναστολής του VEGFR ή/και τη διακοπή των μονοπατιών σηματοδότησης του VEGF. Όλα τα ευρήματα ήταν αναστρέψιμα μετά από διακοπή της θεραπείας για 4 εβδομάδες, εκτός από τις επιπτώσεις στο σκελετικό σύστημα (κατάγματα/απώλεια δοντιών).

Μείωση της γονιμότητας

Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, οι αναπαραγωγικοί δείκτες των αρσενικών και των θηλυκών μειώθηκαν σε τιμές έκθεσης πολλαπλάσιες της ανθρώπινης AUC περίπου κατά 3,2 και 0,8 φορές, αντίστοιχα. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση της προεμφυτευτικής απώλειας.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτη για την εμβρυϊκή ανάπτυξη που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, παρατηρήθηκε εμβρυοτοξική και τερατογόνος δράση σε υποκλινικά επίπεδα έκθεσης με απουσία υπερβολικής τοξικότητας στη μητέρα, όπως εξωτερικές, σπλαχνικές και σκελετικές δυσπλασίες στο έμβρυο. Οι δυσπλασίες αφορούσαν πρωτίστως το κεφάλι, την ουρά, τη γλώσσα, τα αιμοφόρα αγγεία, την καρδιά, τον θύμο αδένα και τον σχηματισμό του σκελετού (κυρίως τους σπονδύλους).

Γονιδιοτοξικότητα

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις γονοτοξικότητας σε μελέτες *in vitro* και *in vivo*.

Καρκινογένεση

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογένεσης για τη φρουκουιντινίμη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Άμυλο αραβοσίτου
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)
Τάλκης (E553b)

Κέλυφος καψακίου (μόνο στα σκληρά καψάκια 1 mg)

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Ταρτραζίνη (E102)
Χρωστική sunset yellow FCF (E110)

Κέλυφος καψακίου (μόνο στα σκληρά καψάκια 5 mg)

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Χρωστική Allura red AC (E129)
Χρωστική brilliant blue FCF (E133)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (E904)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Υδροξείδιο του καλίου
Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη (45 mL) από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πόμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) και φυσίγγιο HDPE που περιέχει ξηραντική γέλη πυριτίου. Η ξηραντική ουσία πρέπει να διατηρείται εντός της φιάλης.

Κάθε φιάλη περιέχει 21 σκληρά καψάκια. Κάθε φιάλη είναι συσκευασμένη σε κουτί.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουνίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 1 MG ΣΕ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FRUZAQLA 1 mg σκληρά καψάκια
φρουκουιντινίμνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 1 mg φρουκουιντινίμνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το προϊόν αυτό περιέχει ταρτραζίνη (E102) και χρωστική sunset yellow FCF (E110).
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

Μην αφαιρείτε την ξηραντική ουσία από τη φιάλη.
Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1827/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

FRUZAQLA 1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 1 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FRUZAQLA 1 mg σκληρά καψάκια
φρουκουιντινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 1 mg φρουκουιντινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το προϊόν αυτό περιέχει ταρτραζίνη (E102) και χρωστική sunset yellow FCF (E110).
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

Μην αφαιρείτε την ξηραντική ουσία από τη φιάλη.
Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1827/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 5 MG ΣΕ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FRUZAQLA 5 mg σκληρά καψάκια
φρουκουιντίνιμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg φρουκουιντίνιμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το προϊόν αυτό περιέχει τη χρωστική ουσία Allura red AC (E129).
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

Μην αφαιρείτε την ξηραντική ουσία από τη φιάλη.
Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1827/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

FRUZAQLA 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 5 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FRUZAQLA 5 mg σκληρά καψάκια
φρουκουιντίνιμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg φρουκουιντίνιμη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το προϊόν αυτό περιέχει τη χρωστική ουσία Allura red AC (E129).
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αφαιρείτε την ξηραντική ουσία από τη φιάλη.
Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1827/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

FRUZAQLA 1 mg σκληρά καψάκια
FRUZAQLA 5 mg σκληρά καψάκια
φρουκουιντινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το FRUZAQLA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το FRUZAQLA
3. Πώς να πάρετε το FRUZAQLA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το FRUZAQLA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το FRUZAQLA και ποια είναι η χρήση του

Το FRUZAQLA περιέχει τη δραστική ουσία φρουκουιντινίμπη, η οποία είναι ένας τύπος αντικαρκινικού φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας κινάσης.

Το FRUZAQLA χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου ή του ορθού (ορθοκολικού καρκίνου), ο οποίος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (μεταστατικός). Χρησιμοποιείται όταν οι άλλες θεραπείες δεν ήταν αποτελεσματικές, ή όταν οι άλλες θεραπείες δεν είναι κατάλληλες για εσάς.

Πώς δρα το FRUZAQLA

Τα καρκινικά κύτταρα χρειάζονται νέα αιμοφόρα αγγεία για να αναπτυχθούν. Το FRUZAQLA εμποδίζει τους όγκους να σχηματίσουν νέα αιμοφόρα αγγεία, με αποτέλεσμα να επιβραδύνει την ανάπτυξη και την εξάπλωση του καρκίνου.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τη δράση αυτού του φαρμάκου ή για τον λόγο που σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το FRUZAQLA

Μην πάρετε το FRUZAQLA

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φρουκουιντινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το FRUZAQLA ή ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις:

- **Υψηλή αρτηριακή πίεση.** Ο γιατρός σας πρέπει να βεβαιωθεί ότι η αρτηριακή σας πίεση είναι υπό έλεγχο πριν ξεκινήσετε και για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- **Προβλήματα αιμορραγίας.** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα αιμορραγίας ή εάν παίρνετε βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη ή άλλα φάρμακα που αραιώνουν το αίμα για την πρόληψη θρόμβων.
- **Σοβαρά στομαχικά και εντερικά προβλήματα** λόγω διάτρησης του τοιχώματος του εντέρου (γνωστή ως διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα). Εάν παρουσιάσετε σοβαρά στομαχικά και εντερικά προβλήματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- **Προβλήματα στους νεφρούς** (που υποδεικνύονται από την παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα).
- **Δερματικά προβλήματα**, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν ερυθρότητα, πόνο, οίδημα ή φυσαλίδες στις παλάμες των χεριών σας ή στα πέλματα των ποδιών σας.
- Πρόσφατο **σοβαρό και επίμονο πονοκέφαλο, οπτικές διαταραχές, επιληπτικές κρίσεις ή αλλοιωμένη διανοητική κατάσταση** (όπως σύγχυση, απώλεια μνήμης ή αποπροσανατολισμός). Εάν εσείς ή οι γύρω σας παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτές τις αλλαγές, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- Έχετε τραύμα που δεν έχει επουλωθεί ή έχετε πρόσφατα υποβληθεί ή πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση. Το FRUZAQLA μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο **επούλωσης των τραυμάτων** σας.
- **Πρόσφατα προβλήματα με θρόμβους** στις φλέβες και τις αρτηρίες σας (τύποι αιμοφόρων αγγείων), όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, εμβολή ή θρόμβωση.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα για να προλάβει πιο σοβαρές επιπλοκές και να περιορίσει τα συμπτώματά σας. Ο γιατρός σας μπορεί να καθυστερήσει την επόμενη δόση του FRUZAQLA ή να διακόψει τη θεραπεία σας με το FRUZAQLA.

Παιδιά και έφηβοι

Το FRUZAQLA δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους για τη θεραπεία του ορθοκολικού καρκίνου που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.

Άλλα φάρμακα και FRUZAQLA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης ή ορισμένων άλλων λοιμώξεων, όπως ριφαμπικίνη.

Κύηση

Το FRUZAQLA δεν έχει μελετηθεί σε εγκύους. Με βάση τον τρόπο δράσης του, το FRUZAQLA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο, καθώς θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους της χρήσης αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αντισύλληψη για γυναίκες

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του FRUZAQLA. Συζητήστε με τον γιατρό σας για την πλέον κατάλληλη για εσάς μέθοδο αντισύλληψης.

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Δεν είναι γνωστό εάν το FRUZAQLA απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, επομένως ο κίνδυνος στα νεογνίδια και βρέφη δεν

μπορεί να αποκλειστεί. Δεν θα πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Συζητήστε με τον γιατρό σας για τον καλύτερο τρόπο σίτισης του μωρού σας σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το FRUZAQLA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ενδέχεται να αισθανθείτε κόπωση μετά τη λήψη του FRUZAQLA. Μην οδηγείτε και μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν παρουσιάσετε συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά σας για συγκέντρωση και αντίδραση.

Το FRUZAQLA περιέχει

Ταρτραζίνη (E102) και χρωστική sunset yellow FCF (E110) μόνο στα καψάκια 1 mg. Πρόκειται για χρωστικές ουσίες, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Χρωστική Allura red AC (E129) μόνο στα καψάκια 5 mg. Πρόκειται για χρωστική ουσία, η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Πώς να πάρετε το FRUZAQLA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 χιλιοστογραμμάρια (mg), η οποία θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά ημερησίως περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα, για 21 συνεχόμενες ημέρες, με διάλειμμα 7 ημερών (χωρίς φάρμακο). Αυτός είναι 1 κύκλος θεραπείας.

Ανάλογα με τον τρόπο που ανταποκρίνεστε στη θεραπεία και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να μειώσετε τη δόση ή να διακόψετε προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία.

Πώς να πάρετε το FRUZAQLA

- Μπορείτε να πάρετε το FRUZAQLA με ή χωρίς φαγητό.
- Καταπιείτε ολόκληρο το καψάκιο με νερό ή άλλο ρόφημα.
- Μην μασάτε, διαλύετε ή ανοίγετε τα καψάκια, καθώς δεν είναι γνωστές οι πιθανές επιπτώσεις εάν δεν πάρετε το καψάκιο ολόκληρο.
- Εάν δυσκολεύεστε, ή πιστεύετε ότι ίσως δυσκολευτείτε να καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Για πόσο διάστημα να πάρετε το FRUZAQLA

Ο γιατρός σας θα σας ελέγχει τακτικά. Θα συνεχίσετε να παίρνετε κανονικά το FRUZAQLA για όσο διάστημα λειτουργεί και εφόσον οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αποδεκτές.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση FRUZAQLA από την κανονική

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν πάρετε μεγαλύτερη δόση από αυτή που σας έχει συνταγογραφηθεί. Ίσως χρειαστείτε ιατρική παρακολούθηση και ο γιατρός σας ίσως σας ζητήσει να διακόψετε το FRUZAQLA.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το FRUZAQLA

Εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη τη συνηθισμένη ώρα.

Εάν απομένουν περισσότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας, πάρτε τη δόση που ξεχάσατε και στη συνέχεια πάρτε την επόμενη τη συνηθισμένη ώρα.

Σε περίπτωση εμέτου μετά τη λήψη του FRUZAQLA, μην πάρετε δεύτερο καψάκιο. Συνεχίστε με την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.

Πριν σταματήσετε τη θεραπεία με το FRUZAQLA

Μην σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Με αυτό το φάρμακο μπορεί να παρουσιαστούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Υψηλή αρτηριακή πίεση

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε τα ακόλουθα συμπτώματα:

- έντονο πονοκέφαλο
- ζάλη
- σύγχυση
- έντονο θωρακικό άλγος.

Αιμορραγία

Το FRUZAQLA μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα, όπως στο στομάχι, τον λαιμό, το ορθό ή το έντερο. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια αν έχετε τα ακόλουθα συμπτώματα:

- αίμα στα κόπρανά σας ή μαύρα κόπρανα
- αίμα στα ούρα σας
- στομαχικό άλγος
- βήχα ή έμετο με αίμα.

Σοβαρά στομαχικά και εντερικά προβλήματα λόγω διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα

Η θεραπεία με το FRUZAQLA μπορεί να προκαλέσει διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, αν έχετε τα ακόλουθα συμπτώματα:

- βήχα ή έμετο με αίμα
- σοβαρό στομαχικό (κοιλιακό) άλγος ή στομαχικό άλγος που δεν υποχωρεί
- κόκκινα ή μαύρα κόπρανα.

Αναστρέψιμο εγκεφαλικό οίδημα (σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας)

Ζητήστε αμέσως επείγουσα ιατρική βοήθεια και καλέστε τον γιατρό σας αν έχετε τα ακόλουθα συμπτώματα:

- πονοκέφαλο
- σύγχυση
- επιληπτικές κρίσεις
- αλλαγές στην όραση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρουσιάσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (κύτταρα που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος) στις αιματολογικές εξετάσεις σας (θρομβοπενία), ο οποίος ενδέχεται να προκαλέσει εύκολο σχηματισμό μωλώπων ή αιμορραγία

- μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς (υποθυρεοειδισμός), η οποία ενδέχεται να προκαλέσει κόπωση, αύξηση βάρους και αλλαγές στο δέρμα και στα μαλλιά
- απώλεια βάρους και μειωμένη όρεξη (ανορεξία)
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- αλλαγές στη φωνή ή βραχνάδα (δυσφωνία)
- συχνές ή ρευστές κενώσεις (διάρροια)
- πόνος στο στόμα ή ξηροστομία, έρπης ή έλκη (στοματίτιδα)
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στις αιματολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ασπαρατικής αμινοτρανσφεράσης και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα (μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας)
- ερυθρότητα, πόνος, φλύκταινες και οίδημα στις παλάμες των χεριών ή στα πέλματα των ποδιών (σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας)
- πόνος στα οστά, στους μύς, στον θώρακα ή στον αυχένα (μυοσκελετική δυσφορία)
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα (πρωτεϊνουρία)
- αδυναμία, έλλειψη δύναμης και ενέργειας, υπερβολική κούραση (εξασθένηση/κόπωση).

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- λοίμωξη ρινός και λάρυγγα (ανώτερη αναπνευστική οδός)
- βακτηριακή λοίμωξη
- μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων στις αιματολογικές εξετάσεις (λευκοπενία), ο οποίος ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων
- μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (τύπος λευκοκυττάρων) στις αιματολογικές εξετάσεις (ουδετεροπενία), ο οποίος ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων
- χαμηλά επίπεδα καλίου στις αιματολογικές εξετάσεις (υποκαλιαιμία)
- ρινική αιμορραγία (επίσταξη)
- πόνος στον λαιμό
- αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα, όπως το στομάχι, το ορθό ή το έντερο (αιμορραγία γαστρεντερικού)
- διάτρηση στομάχου (διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα)
- αυξημένα επίπεδα των παγκρεατικών ενζύμων στις αιματολογικές εξετάσεις (τα οποία ενδέχεται να είναι ένδειξη προβλημάτων στο πάγκρεας)
- άλγος στα δόντια, στα ούλα ή στα χείλη (άλγος στόματος)
- εξάνθημα
- έλκος στόματος (φλεγμονή βλεννογόνου).

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- αναστρέψιμο εγκεφαλικό οίδημα (σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας)
- πόνος στην περιοχή του στομάχου, ναυτία, έμετος και πυρετός, τα οποία ενδέχεται να είναι συμπτώματα φλεγμονής στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα)
- έντονος πόνος στην επάνω δεξιά πλευρά ή στο κέντρο της κοιλιακής χώρας, ναυτία και έμετος, τα οποία ενδέχεται να είναι συμπτώματα φλεγμονής στη χοληδόχο κύστη (χολοκυστίτιδα)
- καθυστέρηση στην επούλωση τραύματος.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- αιφνίδιος, έντονος πόνος στην κοιλιακή χώρα, στον θώρακα ή στη ράχη, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα ρήξης του αορτικού τοιχώματος (αορτικός διαχωρισμός).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων

ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το FRUZAQLA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το FRUZAQLA

FRUZAQLA 1 mg σκληρά καψάκια

- Η δραστική ουσία είναι η φρουκουντινίμπη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 1 mg φρουκουντινίμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Εσωτερικό καψακίου: άμυλο αραβοσίτου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), τάλκης (E553b)
 - Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ταρτραζίνη (E102), χρωστική sunset yellow FCF (E110)
 - Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας (E904), προπυλενογλυκόλη (E1520), υδροξείδιο του καλίου, μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172).

FRUZAQLA 5 mg σκληρά καψάκια

- Η δραστική ουσία είναι η φρουκουντινίμπη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg φρουκουντινίμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Εσωτερικό καψακίου: άμυλο αραβοσίτου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), τάλκης (E553b)
 - Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), χρωστική Allura red AC (E129), χρωστική brilliant blue FCF (E133)
 - Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας (E904), προπυλενογλυκόλη (E1520), υδροξείδιο του καλίου, μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του FRUZAQLA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια FRUZAQLA 1 mg (μήκος κατά προσέγγιση 16 mm) είναι λευκά με κίτρινο πώμα και φέρουν τυπωμένη την ένδειξη «HM013» πάνω από την ένδειξη «1mg».

Τα σκληρά καψάκια FRUZAQLA 5 mg (μήκος κατά προσέγγιση 19 mm) είναι λευκά με κόκκινο πώμα και φέρουν τυπωμένη την ένδειξη «HM013» πάνω από την ένδειξη «5mg».

Κάθε φιάλη περιέχει 21 σκληρά καψάκια και μια ξηραντική ουσία. Η ξηραντική ουσία είναι ένα υλικό που απορροφά την υγρασία και βρίσκεται μέσα σε έναν μικρό περιέκτη για να προστατεύει τα καψάκια από την υγρασία.

Διατηρήστε την ξηραντική ουσία μέσα στη φιάλη. Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMA@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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.