

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FRUZAQLA 1 mg kõvakapslid
FRUZAQLA 5 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

FRUZAQLA 1 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 1 mg frukvintiniibi.

Teedaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 1 mg kõvakapsel sisaldab 0,0247 mg tartrasiini (E102) ja 0,0004 mg päikeseloojangukollast FCF (E110) värvainet.

FRUZAQLA 5 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 5 mg frukvintiniibi.

Teedaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 5 mg kõvakapsel sisaldab 0,1829 mg võlupunast AC (E129) värvainet.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

FRUZAQLA 1 mg kõvakapslid

Läbipaistmatu kõva želatiinkapsel, suurus 3 (pikkus ligikaudu 16 mm) kollase kaane ja valge kapslikorpusega, millele on musta tindiga trükitud kiri „HM013“ ja selle all „1mg“.

FRUZAQLA 5 mg kõvakapslid

Läbipaistmatu kõva želatiinkapsel, suurus 1 (pikkus ligikaudu 19 mm) punase kaane ja valge kapslikorpusega, millele on musta tindiga trükitud kiri „HM013“ ja selle all „5mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

FRUZAQLA monoterapia on näidustatud metastaatilise kolorektaalvähiga täiskasvanud patsientide raviks, keda on varem ravitud saadaoleva standardraviga, sealhulgas fluoropürimidiini-, oksaliplatiini- ja irinotekaanipõhise keemiaraviga, VEGF-i vastaste ja EGFR-i vastaste ainetega, ning kelle haigus on progresseerunud pärast ravi kas trifluridiin+tipiratsiiliga või regorafeniibiga, või kes ei talu neid ravimeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi FRUZAQLA'ga peab alustama vähiravi kogemusega arst.

Annustamine

Frukvtiniibi soovitatav annus on 5 mg (üks 5 mg kapsel) üks kord ööpäevas ligikaudu samal kellaajal 21 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane ravivaba periood, mis kokku moodustab 28-päevase ravitsükli.

Ravi kestus

Ravi frukvtiniibiga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse avaldumiseni.

Vahelejäänud annused või oksendamine

Kui vahelejäänud annus avastatakse vähem kui 12 tunni jooksul, siis tuleb see manustada ja järgmine annus võtta ettenähtud ajal.

Kui vahelejäänud annus avastatakse rohkem kui 12 tunni pärast, siis tuleb see vahele jätta ja järgmine annus võtta ettenähtud ajal.

Kui patsient pärast annuse võtmist oksendab, siis ei tohi annust samal päeval uuesti võtta, vaid peab jätkama järgmisel päeval ettenähtud annusega.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Annust tuleb kohandada vastavalt ohutusele ja talutavusele. Ravi frukvtiniibiga tuleb püsivalt lõpetada patsientidel, kes ei talu annust 3 mg üks kord ööpäevas. Soovitatav annuse vähendamise graafik kõrvaltoimete korral on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. FRUZAQLA annuse vähendamise soovituslik graafik

Annuse vähendamise astmik	Annus ja sagedus	Kapslite arv ja tugevus
Esimene annuse vähendamine	4 mg üks kord ööpäevas	Neli 1 mg kapslit üks kord ööpäevas
Teine annuse vähendamine	3 mg üks kord ööpäevas	Kolm 1 mg kapslit üks kord ööpäevas

Soovitatavad annuse modifikatsioonid kõrvaltoimete korral on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Soovitatav annuse modifikatsioon FRUZAQLA kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskusaste ¹	Annuse modifikatsioon
Hüpertensioon	3. aste	- Katkestada, kui 3. astme hüpertensioon püsib hoolimata antihüpertensiivse ravi alustamisest või modifitseerimisest. - Kui hüpertensioon läheb tagasi 1. astmele või ravieelsele tasemele, jätkata ravi vähendatud annusega tabeli 1 järgi. Kui patsiendil esineb pärast annuse 3 mg ööpäevas tarvitamist endiselt 3. astme hüpertensioon, katkestada ravi püsivalt.
	4. aste	Katkestada ravi püsivalt.

Verejooksud	2. aste	- Katkestada, kuni verejooks taandub või läheb tagasi 1. raskusastmele. - Jätkata ravi vähendatud annusega tabeli 1 järgi. Kui patsiendil esinevad pärast annuse 3 mg ööpäevas tarvitamist endiselt 2. astme verejooksud, katkestada ravi püsivalt.
	≥ 3. aste	Katkestada ravi püsivalt.
Proteinuuria	≥ 2 g / 24 h	- Katkestada, kuni proteinuuria taandub või on < 1 g / 24 h (1. aste). - Jätkata ravi vähendatud annusega tabeli 1 järgi. Kui patsiendil esineb pärast annuse 3 mg ööpäevas tarvitamist endiselt proteinuuria ≥ 2 g / 24 h, katkestada ravi püsivalt. Nefrootilise sündroomi korral katkestada ravi püsivalt.
Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides	2. või 3. astme kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides	- Katkestada ravi, kuni kõrvalekalded maksafunktsiooni testides lähevad tagasi 1. astmele või ravieelsele tasemele. - Jätkata ravi vähendatud annusega tabeli 1 järgi. Kui patsiendil esinevad pärast annuse 3 mg ööpäevas tarvitamist endiselt 2. astme või 3. astme kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, katkestada ravi püsivalt.
	Kasalaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) ≥ 2. astme tõus (> 3 × ULN) koos kaasuva üldbilirubiini tõusuga > 2 × ULN kolestaasi puudumisel; 4. astme maksafunktsiooni analüüsitulemuste anomaaliad	Katkestada ravi püsivalt.
Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPES)	2. aste	- Manustada toetavat ravi. - Katkestada ravi, kuni PPES läheb tagasi 1. astmele või ravieelsele tasemele. - Jätkata samal annusetasemel.
	3. aste	- Manustada toetavat ravi. - Katkestada ravi, kuni PPES läheb tagasi 1. astmele või ravieelsele tasemele. - Jätkata ravi vähendatud annusega tabeli 1 järgi. Kui patsiendil esineb pärast annuse 3 mg ööpäevas tarvitamist endiselt 3. astme PPES, katkestada ravi püsivalt.

Muud kõrvaltoimed	3. aste	- Katkestada ravi, kuni reaktsioon läheb tagasi 1. astmele või ravieelsele tasemele. - Jätkata ravi vähendatud annusega tabeli 1 järgi. Kui patsiendil esinevad pärast annuse 3 mg ööpäevas tarvitamist endiselt 3. astme muud kõrvaltoimed, katkestada ravi püsivalt.
	4. aste	Katkestada ravi. Kui toksilisus läheb tagasi 1. raskusastmele või ravieelsele tasemele ja potentsiaalne kasu ületab riskid, siis kaaluda ravi jätkamist vähendatud annusega tabeli 1 järgi.

¹Hinnatud riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete kriteeriumite alusel, versioon 5.0 (NCI CTCAE v5).

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

FRUZAQLA ei ole soovitatav raske maksakahjustusega patsientidele, sest FRUZAQLA't ei ole selles patsiendirühmas uuritud.

Eakad

Patsientidel vanuses 65 aastat või üle selle ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Puudub FRUZAQLA asjakohane kasutus lastel järgneval näidustusel: metastaatiline kolorektaalvähk.

Manustamisviis

FRUZAQLA on suukaudseks manustamiseks.

Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma ja need tuleb alla neelata tervena.

Kapsleid ei tohi närida, lahustada ega avada, sest selliste muudatuste võimalikud toimed on teadmata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpertensioon

Frukvintiniibiga ravitud patsientidel on teatatud hüpertensioonist, sh hüpertensiivsest kriisist (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist frukvintiniibiga tuleb olemasolevat hüpertensiooni jälgida ja tagada piisav ravivastus vastavalt standardsetele ravipraktikatele.

Hüpertensiooni tuleb meditsiiniliselt ohjata antihüpertensiivsete ravimitega ja vajaduse korral frukvintiniibi annuse kohandamisega (vt lõik 4.2). Ravi frukvintiniibiga tuleb lõplikult katkestada hüpertensiooni korral, mida ei ole võimalik antihüpertensiivse raviga kontrolli all hoida, ja patsientidel, kellel on hüpertensiivne kriis.

Verejooksud

Frukvintiniibiga ravitud patsientidel on teatatud verejooksudest, sh gastrointestinaalsetest (vt lõik 4.8). Pärast ravi frukvintiniibiga on teatatud tõsistest ja mõnikord surmaga lõppenud verejooksudest.

Hematoloogilisi ja koagulatsiooniprofiile tuleb vastavalt standardsetele ravipraktikatele jälgida patsientidel, kellel on veritsusrisk, sh nendel, keda ravitakse antikoagulantide või muude samaaegselt manustatavate ravimitega, mis suurendavad verejooksu riski. Raske verejooksu korral, mis nõuab kohest meditsiinilist sekkumist, tuleb frukvintiniibi manustamine püsivalt katkestada (vt lõik 4.2).

Seedetrakti perforatsioon

Frukvintiniibiga ravitud patsientidel on teatatud seedetrakti perforatsioonidest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtumitest (vt lõik 4.8).

Ravi ajal frukvintiniibiga tuleb perioodiliselt jälgida seedetrakti perforatsiooni sümptomeid.

Seedetrakti perforatsiooni tekkimisel tuleb ravi frukvintiniibiga püsivalt katkestada.

Proteinuuria

Frukvintiniibiga ravitud patsientidel on esinenud proteinuuria juhtumeid.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal frukvintiniibiga tuleb jälgida proteinuuria suhtes vastavalt standardsetele ravipraktikatele. Kui uriini pulktestiga tuvastatakse proteinuuria ≥ 2 g / 24 h, siis võib olla vajalik annustamise peatamine, kohandamine või püsiv katkestamine. Nefrootilise sündroomi avaldumise korral tuleb ravi frukvintiniibiga püsivalt katkestada (vt lõik 4.2).

Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPES)

PPES on kõige sagedamini esineb dermatoloogiline kõrvaltoime (vt lõik 4.8).

≥ 2 . astme nahareaktsioonide tuvastamisel võib olla vajalik annustamise peatamine, kohandamine või püsiv katkestamine (vt lõik 4.2).

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia (PRES) sündroom

Kliinilistes uuringutes on teatatud PRES-ist ühel frukvintiniibiga ravitud patsiendil (0,1%) (vt ka lõik 4.8). PRES on haruldane neuroloogiline häire, mis võib esineda peavalu, krampihoogude, letargia, segasuse, psüühikahäirete, pimeduse ja muude nägemis- või neuroloogiliste häiretena, millega võib, aga ei pruugi kaasneda hüpertensioon. PRES-i diagnoos tuleb kinnitada ajupildinduse, eelistatavalt magnetresonantstomograafiaga (MRT). Patsientidel, kellel tekib PRES, on soovitatav katkestada frukvintiniibi manustamine samaaegselt hüpertensiooni ohjamise ja muude sümptomite toetava meditsiinilise raviga.

Haavade paranemise aeglustumine

Kliinilistes uuringutes on teatatud haavade paranemise aeglustumisest ühel frukvintiniibiga ravitud patsiendil (0,1%).

Enne operatsioone on soovitatav frukvintiniibiga ravi katkestada vähemalt 2 nädalat varem. Ravi frukvintiniibiga ei tohi taas alustada vähemalt 2 nädalat pärast operatsiooni, vastavalt kliinilisele näidustusele, kui on tõendeid piisavast haava paranemisest.

Arteriaalse ja venoosse trombemboolia juhud

Ravi alustamist frukvintiniibiga soovitatakse vältida patsientidel, kellel esinevad anamneesis trombemboolia juhud (sh süvaveenide tromboos ja kopsuveresoonte emboolia) viimase 6 kuu jooksul või kui neil on viimase 12 kuu jooksul olnud insult ja/või transitoorne isheemiline atakk. Arteriaalse tromboosi kahtluse korral tuleb frukvintiniibi tarvitamine viivitamata lõpetada.

Abiained

Frukvintiniibi 1 mg kapslid sisaldavad tartrasiini (E102) ja päikeseloojangukollast FCF (E110), mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Frukvintiniibi 5 mg kapslid sisaldavad võlupunast AC (E129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite mõju frukvintiniibi farmakokineetikale

CYP3A indutseerijad

Frukvintiniibi ja 600 mg rifampitsiini (tugev CYP3A indutseerija) üks kord ööpäevas koosmanustamine vähendas frukvintiniibi AUC_{inf} 65% võrra ja vähendas C_{max} -i 12% võrra. Frukvintiniibi samaaegset kasutamist koos tugevate ja mõõdukate CYP3A indutseerijatega tuleb vältida.

CYP3A inhibiitorid

Frukvintiniibi ja kaks korda ööpäevas 200 mg itrakonasooli (tugev CYP3A inhibiitor) koosmanustamine ei põhjustanud kliiniliselt olulisi muutusi frukvintiniibi kontsentratsiooni-aja kõvera aluse pindala (AUC) ja C_{max} -i väärtuses. CYP3A inhibiitorite samaaegsel kasutamisel ei ole frukvintiniibi annuse kohandamine vajalik.

Mao happelisust vähendavad ained

Frukvintiniibi ja 40 mg rabeprasooli (prootonpumba inhibiitor) üks kord ööpäevas koosmanustamine ei põhjustanud kliiniliselt olulisi muutusi frukvintiniibi AUC -s. Mao happelisust vähendavate ainete samaaegsel kasutamisel ei ole frukvintiniibi annuse kohandamine vajalik.

Frukvintiniibi toime muude ravimite farmakokineetikale

Ravimid, mis on P-glükoproteiini (P-gp) substraadid

Dabigatraaneteksilaadi 150 mg (P-gp substraat) ühekordse annuse samaaegne manustamine koos frukvintiniibi 5 mg ühekordse annusega vähendas dabigatraani AUC -d 9% võrra. Frukvintiniibiga samaaegsel manustamisel ei soovitata P-gp substraatide annuse kohandamist.

Ravimid, mis on rinnavähi resistentsusvalgu (breast cancer resistance protein, BCRP) substraadid

Rosuvastatiini (BCRP substraat) ühekordse 10 mg annuse samaaegne manustamine koos frukvintiniibi ühekordse 5 mg annusega vähendas rosuvastatiini AUC-d 19% võrra. Frukvintiniibiga samaaegsel manustamisel ei soovitata BCRP substraatide annuse kohandamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada kasutada väga tõhusat rasestumisvastast meetodit frukvintiniib ravi ajal ja vähemalt 2 nädalat pärast viimast frukvintiniibi annust.

Rasedus

Frukvintiniibi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad.

Toimemehhanismi alusel võib frukvintiniib avaldada kahjulikku mõju lootele. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sh loote väärarenguid (vt lõik 5.3). FRUZAQLA-t ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi frukvintiniibiga.

Kui frukvintiniibi manustatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub ravi ajal, tuleb teda teavitada võimalikest riskidest lootele.

Imetamine

Ei ole kindlaks tehtud, kas frukvintiniibi kasutamine imetamise ajal on ohutu. Ei ole teada, kas frukvintiniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomkatsetest ei ole saadud andmeid frukvintiniibi eritumisest loomade piima. Riski rinnapiima saavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada ravi ajal ja 2 nädalaks pärast viimast annust.

Fertiilsus

Puuduvad andmed frukvintiniibi mõjust inimeste fertiilsusele. Loomkatsete tulemused näitavad, et frukvintiniib võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Frukvintiniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast frukvintiniibi manustamist võib tekkida pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on hüpertensioon (49,3%), isutus (35,6%), proteiinuuria (35,5%), PPES (34,6%), hüpotüreoidism (32,4%), düsfoonia (28,6%), diarröa (26,3%) ja asteenia (24,5%).

Kõige sagedasemad ≥ 3 . astme kõrvaltoimed on hüpertensioon (19,1%) ja PPES (8,3%).

Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed on seedetrakti verejooks (1,5%), pneumoonia (1,5%), hüpertensioon (1,5%) ja seedetrakti perforatsioon (1,3%).

Ravi on tulnud kõrvaltoimete tõttu püsivalt katkestada 7,6%-l juhtudest. Kõige sagedasem ravi katkestamist põhjustav kõrvaltoime on proteiinuuria (1,6%).

Kõrvaltoimete tõttu on tulnud annust vähendada 20,5%-l juhtudest. Kõige sagedasemad annuse vähendamist põhjustanud kõrvaltoimed on PPES (6,4%), hüpertensioon (3,7%) ja proteiinuuria (3,4%).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute koondandmetel, kus osales 911 varem metastaatilise kolorektaalvähi (*metastatic colorectal cancer*, mCRC) vastu ravi saanud patsienti. Patsiendid said vähemalt 1 annuse (5 mg) frukvintiniibi monoteraapiana (5 mg üks kord ööpäevas 3 nädalat + 1 nädal ilma) mediaanselt 3,68 kuu jooksul.

Kliinilistes uuringutes või frukvintiniibi turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 3 MedDRA organsüsteemide klassi ja esinemissageduse järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järjekorras, kõige sagedamad reaktsioonid esimesena. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimed, millest teatati 911 frukvintiniibiga ravitud mCRC-ga patsiendi puhul

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed Kõik astmed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Pneumoonia Ülemiste hingamisteede infektsioon ¹ Bakteriaalsed infektsioonid ²
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia ³
	Sage	Leukopeenia ⁴ Neutropeenia ⁵
Endokriinsüsteemi häired	Väga sage	Hüpotüreos ⁶
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Isutus ⁷
	Sage	Hüpokaleemia
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom [*]
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon ⁸
	Teadmata	Aordi dissektsioon [†]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Düsfoonia ⁹
	Sage	Epistaksis Kurguvalu ¹⁰
Seedetrakti häired	Väga sage	Diarröa Stomatiit ¹¹
	Sage	Seedetrakti verejooks ¹² Seedetrakti perforatsioon ¹³ Pankrease ensüümide sisalduse tõus ¹⁴ Suuvalu ¹⁵
	Aeg-ajalt	Pankreatiit ¹⁶
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Aspartaaminotransferaasi sisalduse tõus Üldbilirubiini sisalduse tõus ¹⁷ Alaniinaminotransferaasi sisalduse tõus
	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ¹⁸
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom

	Sage	Lööve ¹⁹
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaste ja luustiku vaevused ²⁰ Artralgia
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Proteинуuria ²¹
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenias Väsimus
	Sage	Limaskestapõletik
	Aeg-ajalt	Haavade paranemise aeglustumine*, ²²

Ohutusandmed põhinevad kõigil mCRC-ga patsientidel, kes said vähemalt 1 annuse (5 mg) frukvintiniibi monoterapiat (5 mg üks kord ööpäevas 3 nädala jooksul + 1 nädal ilma) järgmistes ühendatud uuringutes: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2, sh Jaapani avatud uuring sissejuhatava kohordiga; 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt.

† Teatatud turuletulekujärgselt.

Järgmised terminid tähistavad pigem omavahel seotud sündmuste rühma, mis kirjeldavad meditsiinilist seisundit, mitte üksikut sündmust:

¹Ülemiste hingamisteede infektsioon hõlmab nasofarüngiiti, farüngiiti, ülemiste hingamisteede infektsiooni.

²Bakteriaalsed infektsioonid hõlmavad asümptomaatilist bakteriuriat, bakteriaalset infektsiooni, bakteriuriat, tselluliiti, *Clostridium difficile* koliiti, *Clostridium difficile* infektsiooni, enterobakteriaalset sepsitiseemiat, *Escherichia* kuseteede infektsiooni, follikuliiti, furunkuleid, küüneservapõletikku, streptokokkide tekkest farüngiiti, streptokokkide tekkest bakterieemiat, bakteriaalset kuseteede infektsiooni, stafülokokkide tekkest kuseteede infektsiooni.

³Trombotsütopeenia hõlmab trombotsüütide arvu vähenemist, trombotsütopeeniat.

⁴Leukopeenia hõlmab leukopeeniat, valgete vereliblede arvu vähenemist.

⁵Neutropeenia hõlmab neutropeeniat, neutrofiilide arvu vähenemist.

⁶Hüpötüreoidism hõlmab vere kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõusu, hüpötüreootsiooni.

⁷Isutus hõlmab söögiisu vähenemist, kehakaalu langust.

⁸Hüpertensioon hõlmab diastoolse vererõhu tõusu, vererõhu tõusu, diastoolset hüpertensiooni, hüpertensiooni, hüpertensiivset kriisi.

⁹Düsfoonia hõlmab afooniat, düsfooniat.

¹⁰Kurguvalu hõlmab kõri vaevusi, kõri valu, orofarüingealseid vaevusi, orofarüingeaalset valu.

¹¹Stomatiit hõlmab aftooset haavandit, igemehaavandit, suuhaavandit, stomatiiti, keele haavandit.

¹²Seedetrakti verejooks hõlmab anaalverejooksu, anastomootilist verejooksu, mao verejooksu, seedetrakti verejooksu, hematookeasiat, hemorroidaalset verejooksu, sooleverejooksu, seedetrakti alumise osa verejooksu, pärakuverejooksu, seedetrakti ülemise osa verejooksu.

¹³Seedetrakti perforatsioon hõlmab mao perforatsiooni, maohaavandi perforatsiooni, seedetrakti perforatsiooni, soole perforatsiooni, jämesoole perforatsiooni, pärasoole perforatsiooni, peensoole perforatsiooni.

¹⁴Pankrease ensüümide taseme tõus hõlmab amülaasisisalduse suurenemist, hüperamülaseemiat, hüperlipaseemiat, lipaasi sisalduse suurenemist.

¹⁵Suuvalu hõlmab igemevalu, suuvalu, hambavalu.

¹⁶Pankreatiit hõlmab pankreatiiti ja ägedat pankreatiiti.

¹⁷Üldbilirubiini tõus hõlmab konjugeeritud bilirubiini tõusu, bilirubiini tõusu veres, konjugeerimata bilirubiini sisalduse tõusu veres, hüperbilirubineemiat, kollatõbe, kolestaatilist kollatõbe.

¹⁸Koletsüstiit hõlmab koletsüstiiti, ägedat koletsüstiiti, nakkuslikku koletsüstiiti

¹⁹Lööve hõlmab löövet, erütematoosset löövet, makulaarset löövet, makulopapuloosset löövet, papuloosset löövet, pruriitilist löövet.

²⁰Lihaste ja luustiku vaevused hõlmavad luuvalu, lihasspasme, lihaste ja luustikuga seotud valu rinnus, lihaste ja luustiku valu, kaelavalu, valu jäsemetes.

²¹Proteинуuria hõlmab albuminuuriat, valku uriinis, proteинуuriat.

²²Haavade paranemise aeglustumine hõlmab vaevast paranemist ja haava dehistsentsi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Andmed järgmiste valitud kõrvaltoimete kohta põhinevad patsientidel, kes said vähemalt 1 annuse (5 mg) frukvintiniibi (5 mg üks kord ööpäevas 3 nädalat järest + üks nädal ilma) kolmes randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Nende kõrvaltoimete ravijuhiseid on kirjeldatud lõigus 4.4.

Hüpertensioon

Hüpertensioonist teatati 47,4%-l frukvintiniibi rühma patsientidest. Ligikaudu pooled neist juhtudest avaldusid esimese 2 nädala jooksul pärast ravi alustamist frukvintiniibiga. 18,4%-l frukvintiniibi rühma patsientidest teatati ≥ 3 . astme hüpertensioonijuhtudest. Frukvintiniibiga ravitud patsientidel oli

mediaanaeg kõrvaltoime avaldumiseni 15 päeva (vahemik: 1 päev kuni 7,6 kuud). Kolmel frukvintiniibiga ravi saanud patsiendil (0,4%) tekkis hüpertensiivne kriis. Enamik juhte möödus või lahenes pärast annuse katkestamist või vähendamist, mida toimus vastavalt 3,1%-l ja 3,7%-l patsientidest. 0,5% patsientidest oli hüpertensioon ravi püsiva katkestamise põhjuseks.

Verejooksud

Verejooksudest teatati 26,5%-l patsientidest frukvintiniibi harus ja 14,6%-l patsientidest platseebo harus. Enamik verejookse frukvintiniibiga ravitud patsientidel olid kerged kuni mõõdukad (≥ 3 . raskusastme verejooksude esinemissagedus oli 2,0% frukvintiniibi harus). Aja mediaan haiguse ilmnemiseni frukvintiniibiga ravitud patsientidel oli 23 päeva (vahemik: 1 päev kuni 9,8 kuud). Surmaga lõppenud verejooksudest teatati 0,5%-l patsientidest frukvintiniibi harus. Annustamise püsivat katkestamist põhjustanud verejooksude esinemissagedus oli 1,2%. Kõige sagedasemad verejooksuga seotud reaktsioonid olid soolestiku verejooks (7%) ja epistaksis (5,6%). Kõige sagedamini teatatud tõsine verejooks oli seedetrakti verejooks, mida täheldati 1,5%-l patsientidest frukvintiniibi rühmas ja 0,5%-l patsientidest platseebo rühmas.

Seedetrakti perforatsioon

Seedetrakti perforatsioonist teatati 1,5%-l patsientidest frukvintiniibi harus. Surmaga lõppenud seedetrakti perforatsioonist teatati 0,1%-l frukvintiniibiga ravi saanud patsientidest. Kõige sagedamini esinenud seedetrakti perforatsioon oli soole perforatsioon (0,8%). Annustamise püsivat katkestamist põhjustanud seedetrakti perforatsiooni juhtude esinemissagedus oli 1,0%.

Proteinuuria

Proteinuuriast teatati 32,9%-l frukvintiniibi rühma patsientidest. Enamik proteinuuria juhte frukvintiniibiga ravitud patsientidel olid kerged kuni mõõdukad (≥ 3 . raskusastme proteinuuria juhtude esinemissagedus oli 2,8% frukvintiniibi harus). Frukvintiniibiga ravitud patsientidel oli mediaanaeg kõrvaltoime avaldumiseni 28 päeva (vahemik: 6 päeva kuni 1,3 aastat). Enamik juhte möödus või lahenes pärast annustamise katkestamist või vähendamist. 1,8%-l frukvintiniibiga ravitud patsientidest põhjustas proteinuuria ravi püsiva katkestamise.

Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPES)

Palmaar-plantaarsest erütrodüsesteesia sündroomist teatati 32,7%-l frukvintiniibi rühma patsientidest. ≥ 3 . astme PPES esinemissagedus frukvintiniibi harus oli 8,5%. Frukvintiniibiga ravitud patsientidel oli mediaanaeg kõrvaltoime avaldumiseni 20 päeva (vahemik: 1 päev kuni 7,4 kuud). Enamik juhte kadus või möödus pärast annuse katkestamist või vähendamist, mida tehti vastavalt 6,4%-l ja 6,3%-l patsientidest. 0,5%-l frukvintiniibiga ravitud patsientidest põhjustas PPES ravi püsiva katkestamise.

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia (PRES) sündroom

Kliinilistes uuringutes frukvintiniibi monoteerapiana saanud patsientidega teatati ühest PRES-i juhtumist (0,1%) (4. aste). PRES-ist on teatatud ka turuletulekujärgselt. Kõik PRES-i juhtumid lahenesid pärast ravi ja annustamise katkestamist.

Hüpotüreooos

Hüpotüreooosist teatati 31,5%-l frukvintiniibi rühma patsientidest. ≥ 3 . astme kilpnääre talitlushäire esinemissagedus frukvintiniibi harus oli madal (0,3%). Frukvintiniibiga ravitud patsientidel oli mediaanaeg kõrvaltoime avaldumiseni 56 päeva (vahemik: 18 päeva kuni 1,4 aastat). Ükski juht ei põhjustanud annuse vähendamist ega ravi katkestamist.

Infektsioonid

Infektsioonidest teatati 23,4%-l frukvintiniibi rühma patsientidest ja 13,3%-l platseeborühma patsientidest. Enamik infektsioonijuhte frukvintiniibiga ravitud patsientidel olid kerge kuni mõõduka raskusega (≥ 3 . astme infektsioonide esinemissagedus frukvintiniibi harus oli 6%). Rasketest infektsioonidest teatati 4,1%-l patsientidest ja surmaga lõppeva infektsiooni juhtudest teatati 1,0%-l frukvintiniibi rühma patsientidest. Ravi katkestamise põhjustanud infektsioonide esinemissagedus oli 0,9%. Kõige sagedam infektsioonireaktsioon oli ülemiste hingamisteede infektsioon (5,0%). Kõige sagedamini teatatud raske infektsioon oli kopsupõletik (1,4%).

Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides

Kõrvalekalletest maksafunktsiooni analüüsides teatati 36,4%-l frukvintiniibi rühma patsientidest ja 23,5%-l platseeborühma patsientidest. Enamik maksa ja sapiteede häiretest frukvintiniibiga ravitud patsientidel olid kerge kuni mõõduka raskusega (≥ 3 . astme kõrvalekallete esinemissagedus maksafunktsiooni analüüsides oli frukvintiniibirühmas 8,8%). Kõige sagedamad maksafunktsiooni analüüsitulemuste normist erinevad juhud olid ASAT-i aktiivsuse tõus (18,1%), üldbilirubiini tõus (18,3%) ja ALAT-i aktiivsuse tõus (15,5%). Mediaanaeg kõrvaltoime tekkeni frukvintiniibiga ravitud patsientidel oli 28 päeva (vahemik 4 päevast kuni 12 kuuni). Rasketest kõrvalekalletest maksafunktsiooni analüüsides teatati 2,3%-l frukvintiniibi rühma patsientidest. Surmaga lõppevatest kõrvalekalletest maksafunktsiooni analüüsitulemustes teatati 0,3%-l frukvintiniibi rühma patsientidest. Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides viisid ravi katkestamise ja annuse vähendamiseni vastavalt 4,6%-l ja 2,0%-l patsientidest ning ravi püsiva lõpetamiseni 1,5%-l patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurim kliinilistes uuringutes uuritud frukvintiniibi annus oli 6 mg ööpäevas. Frukvintiniibi üleannustamise mõju ei ole teada ja frukvintiniibi üleannustamisele puudub vastumürk. Üleannustamise korral tuleb katkestada frukvintiniibi manustamine, rakendada üldisi toetavaid meetmeid ja jälgida kuni kliinilise stabiliseerumiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori retseptorite (VEGFR) türosiinkinaasi inhibiitorid, ATC kood: L01EK04

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Frukvintiniib on VEGFR-1, -2 ja -3 türosiinkinaasi kasvajavastase toime inhibiitor, mille toime põhineb kasvaja angiogeneesi supressioonil.

Südame elektrofüsioloogia

Frukvintiniibi soovitatava annuse juures ei täheldatud südame löögisagedusega korrigeeritud QT-intervalli (QTc) pikenemist (> 10 millisekundit). Kontsentratsioon-QT analüüs (N = 205) ei näidanud seost frukvintiniibi plasmakontsentratsiooni ja QTc-intervalli muutuste vahel võrreldes ravieelse tasemega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Frukvintiniibi ja parima toetava ravi (*best supportive care*, BSC) tõhusust ja ohutust hinnati randomiseeritud, platseebokontrolliga topeltpimedas III faasi uuringus (FRESCO-2) mCRC-ga patsientidel, keda eelnevalt raviti vähemalt, aga mitte üksnes oksaliplatiinil või irinotekaanil põhineva kemoteeraapiaga. Järgnevalt kirjeldatakse frukvintiniibi kliinilist efektiivsust FRESCO-2 uuringus.

Uuring FRESCO-2

Frukvintiniibi kliinilist efektiivsust ja ohutust hinnati ülemaailmses, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi uuringus (FRESCO-2) 691-l mCRC-patsiendil, kes olid eelnevalt saanud standardset heakskiidetud ravi, sealhulgas fluoropürimidiini-, oksaliplatiini- ja irinotekaanipõhist kemoteeraapiat; VEGF-vastast bioloogilist ravi; EGFR-vastast ravi, kui nad olid RAS-i metsikut tüüpi, ning kellel oli tekkinud progressioon või talumatus trifluridiini/tipiratsiili ja/või regorafeniibi suhtes. Patsiendid ei talunud trifluridiini/tipiratsiili või regorafeniibi, kui nad said vähemalt 1 annuse ükskõik kummast ainekst ja katkestasid ravi muudel põhjustel kui haiguse progresseerumine. MSI-H või dMMR kasvajatega patsiente raviti varem immuunsüsteemi kontrollpunkti inhibiitoritega ning BRAF V600E mutatsiooniga kasvajatega patsiente raviti varem BRAF-inhibiitoriga, kui see oli patsiendi elukohariigis või -piirkonnas heaks kiidetud ja kättesaadav. Randomiseerimist stratifitseeriti eelneva ravi (trifluridiin/tipiratsiil vs. regorafeniib vs. nii trifluridiin/tipiratsiil kui ka regorafeniib), RAS-staatuse (metsikut tüüpi vs. mutantne) ja metastaatilise haiguse kestuse (≤ 18 kuud vs. > 18 kuud) alusel.

Välja jäeti patsiendid, kellel oli Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) järgi sooritusvõime ≥ 2 , vasaku vatsakese fraktsioon $\leq 50\%$, süstoolne vererõhk > 140 mmHg või diastoolne vererõhk > 90 mmHg, valk uriinis ≥ 1 g / 24 h või kehakaal < 40 kg. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*overall survival*, OS). Peamine teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) [mida uurija hindas RECIST-i (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) versiooni 1.1 alusel], muud toetavad teised tulemusnäitajad hõlmasid ka haiguse ohjamise määra.

Kokku 691 patsienti randomiseeriti (2 : 1) saama frukvintiniibi 5 mg suu kaudu üks kord ööpäevas (N = 461) koos BSC-ga või platseebot suu kaudu üks kord ööpäevas (N = 230) koos BSC-ga (edaspidi vastavalt frukvintiniib ja platseebo) 28-päevase ravitsükli jooksul, mis koosnes 21 ravipäevast ja 7 ravivabast päevast.

691 randomiseeritud patsiendi mediaanvanus oli 64 aastat (vahemik: 25 kuni 86), 47% patsientidest oli vanuses ≥ 65 aastat. 55,7% patsientidest olid mehed, 80,9% olid europiidest rassist, ja nende ECOG-tulemusnäitaja oli 0 (43,1%) või 1 (56,9%). Uuringusse kaasamisel oli 36,9%-l patsientidest metsikut tüüpi RAS-kasvaja. Metastaatilise haiguse mediaankestus oli 39 kuud (vahemik: 6 kuud kuni 16,1 aastat). Metastaatilise haiguse eelnevate raviliinide mediaan oli 4 (vahemik: 2...16).

Lisaks fluoropürimidiinil, oksaliplatiinil ja irinotekaanil põhinevale keemiaravile sai 96,4% patsientidest eelnevalt VEGF-vastast ravi, 38,8% EGFR-vastast ravi, 52,2% trifluridiini/tipiratsiili ja 8,4% regorafeniibi ning 39,4% said nii trifluridiini/tipiratsiili kui ka regorafeniibi, 4,6% said immuunravi ja 2,3% BRAF-inhibiitorit.

Uuringus FRESCO-2 tõi frukvintiniibi lisamine BSC-le platseebo ja BSC-ga võrreldes kaasa statistiliselt olulise paranemise OS-is ja PFS-is (vt tabel 4 ja joonis 1).

Tabel 4. Uuringu FRESCO-2 efektiivsustulemused

Tulemusnäitaja	Frukvintiniib (N = 461)	Platseebo (N = 230)
OS		
Mediaan kuudes (95% CI)	7,4 (6,7, 8,2)	4,8 (4,0, 5,8)
Riskitiheduste suhe ¹ (95% CI)	0,66 (0,55, 0,80)	

p-väärtus ²	< 0,001	
PFS³		
Mediaan kuudes (95% CI)	3,7 (3,5, 3,8)	1,8 (1,8, 1,9)
Riskitiheduste suhe ¹ (95% CI)	0,32 (0,27...0,39)	
p-väärtus ²	< 0,001	

Lühendid: CI = usaldusintervall; HR (*hazard ratio*) = riskitiheduste suhe; N = patsientide arv;

OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus

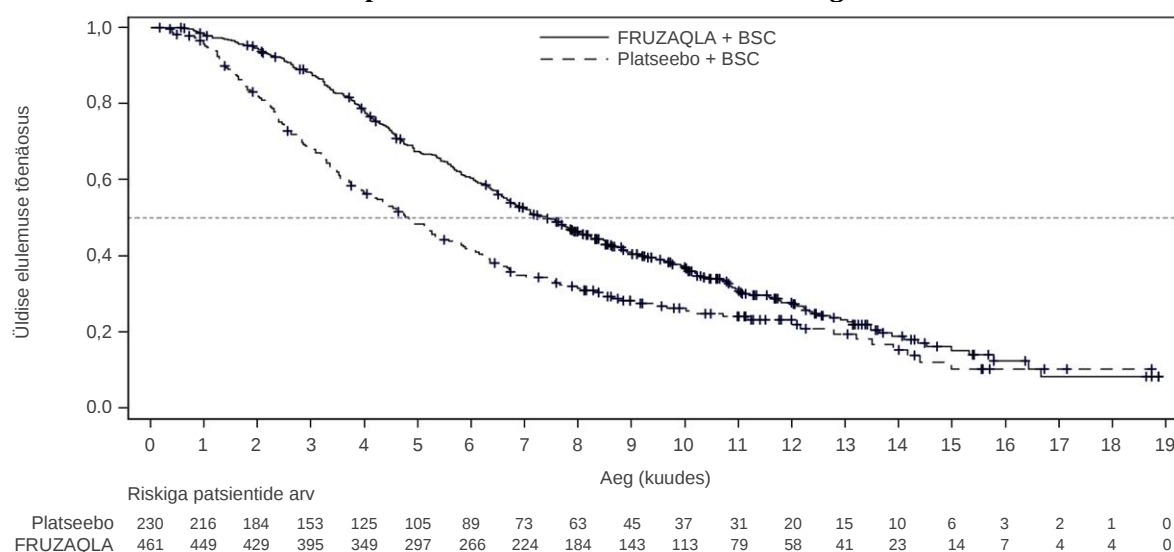
OS-i ja PFS-i mediaan arvutati Kaplani-Meieri meetodil.

¹HR ja selle 95% CI-d hinnati, kasutades stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riski mudelit (võttes arvesse stratifitseerimistegureid), kus raviharu on mudeli ainus kovariant.

²p-väärtus (kahepoolne) arvutati stratifitseeritud logaritmilise astaktesti abil, et võtta arvesse stratifitseerimistegureid.

³Uurijate hinnatud RECIST-i versiooni 1.1 alusel.

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver FRESCO-2 uuringus



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama FRUZAQLA-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta metastaatilise kolorektaalvähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast frukvintiniibi suukaudset manustamist oli aja mediaan frukvintiniibi maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saavutamiseni ligikaudu 2 tundi. Frukvintiniib näitas maksimaalset imendumist teist korda ligikaudu 24 tundi pärast ravimi manustamist. Pärast korduvat üks kord ööpäevas manustamist suurenes frukvintiniibi ekspositsioon (C_{max} ja AUC_{0-24h}) annusega proportsionaalselt annuste vahemikus 1...6 mg (0,2...1,2 korda suurem kui soovitatav annus). Pärast frukvintiniibi 5 mg manustamist üks kord ööpäevas 28-päevase ravitsükli, mis koosnes 21 ravipäevast ja 7 ravivabast päevast, saavutati frukvintiniibi tasakaalukontsentratsioon 14 päevaga ning keskmine akumulatsioon AUC_{0-24h} alusel oli ühekordse annusega võrreldes 4-kordne. Frukvintiniibi soovitusliku 5 mg annuse puhul olid frukvintiniibi geomeetriline keskmine (%CV) C_{max} ja AUC_{0-24h} frukvintiniibi tasakaalukontsentratsiooni juures vastavalt 300 ng/ml (28%) ja 5880 ng*h/ml (29%).

Toidu mõju

Tühja kõhuga võrreldes ei avaldanud kõrge rasvasisaldusega söök tervetel uuritavatel kliiniliselt olulist mõju frukvintiniibi farmakokineetikale. Frukvintiniibi võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Frukvintiniibi näiline jaotusruumala on ligikaudu 48,5 l. Frukvintiniibi seondumine plasmavalkudega on *in vitro* ligikaudu 95% ja see seondub peamiselt inimese seerumi albumiiniga.

Biotransformatsioon

Frukvintiniibi metaboliseerivad mitmed ensüümid, sealhulgas CYP450 (CYP3A ja CYP2C alamperekonnad) ja mitte-CYP450 ensüümsüsteemid. *In vivo* metabolismi ja [14C]-märgistatud frukvintiniibi massitasakaalu uuring näitas, et frukvintiniib esineb inimese plasmas peamiselt muutumatul kujul, mis moodustab ligikaudu 72% kogu plasmakontsentratsioonist, ning CYP3A4-vahendatud metaboliit N-demetüül moodustab ligikaudu 17% kogu plasmakontsentratsioonist. Muude ainevahetusradade hulka kuuluvad mitmepoolne monooksüdatsioon, O-demetüülatsioon, N-demetüülatsioon, O-dekinasoliini ring ja amiidhüdrolüüs. II faasi metaboliidid on peamiselt I faasis tekkinud ainete glükuroonhappe ja väävelhappe konjugaadid.

In vitro uuringud

Tsütokroom P450 ensüümid

CYP3A4 oli peamine ensüüm frukvintiniibi metabolismis osalevate CYP isovormide hulgas, vähesel määral ka CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19. Frukvintiniib ei ole terapeutiliselt olulistes kontsentratsioonides CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A inhibiitor ega CYP1A2, CYP2B6, CYP3A indutseerija.

Transportersüsteemid

Frukvintiniib ei ole P-glükoproteiini (P-gp), orgaaniliste anioonide transpordivalgu (OATP) 1B1 ega OATP1B3 substraat. Frukvintiniib inhibeeris P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsuse valku (BCRP) annusest sõltuval viisil *in vitro* ning näitas pH-st sõltuvat lahustuvust vees. Frukvintiniib ei ole terapeutiliselt olulistes kontsentratsioonides OATP1B1, OATP1B3, orgaaniliste anioonide transporter (OAT)1, OAT3, orgaaniliste kationide transporter (OCT)2, mitme ravimi ja toksiini väljutusvalgu (MATE)1 või MATE2-K inhibiitor.

Eritumine

Kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel on frukvintiniibi näiv kliirens (CL/F) tasakaalukontsentratsioonil 14,8 ml/min pärast üks kord ööpäevas manustamist. Frukvintiniibi eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 42 tundi.

Pärast ühekordset radiomärgistatud frukvintiniibi 5 mg annuse manustamist tervetele isikutele leiti uriinist ligikaudu 60% annusest (0,5% annusest muutumatu frukvintiniibina) ja 30% annusest väljaheitest (5% annusest muutumatu frukvintiniibina).

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal ei avaldanud kerge kuni mõõdukas neerukahjustus [kreatiniini kliirens (CrCl) 30...89 ml/min] kliiniliselt olulist mõju frukvintiniibi farmakokineetikale. Farmakokineetilises uuringus olid seondumata frukvintiniibi AUC_{0-inf} ja C_{max} mõõduka (CrCL 30...59 ml/min, N = 8) või raske (CrCL 15...29 ml/min, N = 8) neerupuudulikkusega uuritavatel sarnased normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega (CrCL ≥ 90 ml/min, N = 8).

Maksafunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal ei täheldatud maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel kliiniliselt olulisi erinevusi frukvintiniibi farmakokineetikas normaalse maksafunktsiooniga patsientide ja kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin $\leq$ ULN ja ASAT üle ULN või üldbilirubiin $> 1...1,5$ korda ULN ja mis tahes ASAT) patsientide vahel. Spetsiaalses maksafunktsiooni kahjustuse farmakokineetilises uuringus ei täheldatud pärast frukvintiniibi ühekordse 2 mg suukaudse annuse manustamist mõõduka (Childi-Pugh' B) maksafunktsiooni kahjustusega isikutel normaalse maksafunktsiooniga isikutega võrreldes kliiniliselt olulisi erinevusi frukvintiniibi annuse põhjal normaliseeritud AUC-s.

Vanus, kehakaal, sugu või rass

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitasid, et vanus (18...82 aastat), kehakaal (48...108 kg), sugu või rass ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral frukvintiniibi farmakokineetikat.

Lapsed

Alla 18-aastaste patsientidega ei ole frukvintiniibiga farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvannuste ja reproduktiivtoksilisuse uuringutes täheldati toksilisust frukvintiniibi keskmiste plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid madalamad kui eeldatavad terapeutilised kontsentratsioonid inimesel.

Korduvannuse toksilisus

Korduvannuse toksilisuse loomkatsetes tuvastati peamised toimed sihtorganitele seedetraktis, hepatobiliaarses süsteemis, immuunsüsteemis, skeletisüsteemis (reieluu ja hambad), neerudes, vereloomesüsteemis ja neerupealistes ning need näivad olevat seotud VEGFR-i inhibeerimise ja/või VEGF-i signaali edastava rajaga. Kõik leiud olid pärast 4 nädala pikkust ravivaba perioodi pöörduvad, välja arvatud skeletisüsteem (katkised/kaotatud hambad).

Kahjulik mõju fertiilsusele

Fertiilsuse ja varase embrüonaalse arengu uuringus rottidel vähenesid isaste ja emaste reproduktiivnäitajad kontsentratsioonide puhul, mis olid vastavalt ligikaudu 3,2 ja 0,8 korda suuremad kui inimese AUC. Samas uuringus täheldati annusest sõltuvat pesastumiseelse kao sagenemist.

Reproduktiivtoksilisus

Rottidel läbi viidud embrüo-loote arengu-uuringus täheldati ilma ülemäärase toksilisuseta emale subkliinilisel tasemel embrüotoksilist ja teratogeenset mõju, mis seisnes loote välimistes, vistseraalsetes ja skeletaalsetes väärarengutes. Väärarendid mõjutasid peamiselt pead, saba, keelt, veresooni, südant, tüümust ja arenevat luustikku (eelkõige lüüsisammast).

Genotoksilisus

In vitro ja *in vivo* uuringutes genotoksilisust ei täheldatud.

Kantserogenees

Frukvintiniibiga ei ole kantserogeensuse uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Maisitärklis

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Talk (E553b)

Kapsli kest (ainult 1 mg kõvakapslid)

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Tartrasiin (E102)

Päikeseloojangukollane FCF (E110)

Kapsli kest (ainult 5 mg kõvakapslid)

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Võlupunane AC (E129)

Briljantsinine FCF (E133)

Trükitint

Šellak (E904)

Propüleenglükool (E1520)

Kaaliumhüdrokksiid

Raudoksiid, must (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel (45 ml), millel on polüpropüleenist (PP) lastekindel sulgur ja HDPE-st desikandipakike, mis sisaldab silikageeli. Desikanti tuleb hoida pudelis.

Üks pudel sisaldab 21 kõvakapslit. Iga pudel on pakendatud pappkarpi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. juuni 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 1 MG KÕVAKAPSLID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

FRUZAQLA 1 mg kõvakapslid
frukvintiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 1 mg frukvintiniibi.

3. ABIAINED

See ravim sisaldab tartrasiini (E102) ja päikeseloojangukollast FCF (E110).
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge eemaldage desikandipakikest pudelist.
Ärge neelake desikanti alla.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1827/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FRUZAQLA 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

PUDELI ETIKETT 1 MG KÕVAKAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FRUZAQLA 1 mg kõvakapslid
frukvintiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 1 mg frukvintiniibi.

3. ABIAINED

See ravim sisaldab tartrasiini (E102) ja päikeseloojangukollast FCF (E110).
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge eemaldage desikandipakikest pudelist.
Ärge neelake desikanti alla.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1827/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 5 MG KÕVAKAPSLID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

FRUZAQLA 5 mg kõvakapslid
frukvintiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 5 mg frukvintiniibi.

3. ABIAINED

See ravim sisaldab võlupunast AC (E129).
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge eemaldage desikandipakikest pudelist.
Ärge neelake desikanti alla.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.
Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1827/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FRUZAQLA 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

PUDELI ETIKETT 5 MG KÕVAKAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FRUZAQLA 5 mg kõvakapslid
frukvintiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 5 mg frukvintiniibi.

3. ABIAINED

See ravim sisaldab võlupunast AC (E129).
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge eemaldage desikandipakikest pudelist.
Ärge neelake desikanti alla.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1827/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

FRUZAQLA 1 mg kõvakapslid

FRUZAQLA 5 mg kõvakapslid

frukvintiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on FRUZAQLA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne FRUZAQLA võtmist
3. Kuidas FRUZAQLA-t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas FRUZAQLA-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on FRUZAQLA ja milleks seda kasutatakse

FRUZAQLA sisaldab toimeainet frukvintiniibi, mis on kinaasi inhibiitori tüüpi vähiravim.

FRUZAQLA-t kasutatakse täiskasvanud patsientide raviks, kellel on jämesoole- või pärasoolevähk (kolorektaalvähk), mis on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline). Seda kasutatakse siis, kui teised raviviisid ei ole mõjunud või kui teised raviviisid teile ei sobi.

Kuidas FRUZAQLA töötab

Vähirakud vajavad kasvamiseks uusi veresooni. FRUZAQLA ei lase kasvajatel moodustada uusi veresooni, mis aeglustab seega vähi kasvu ja levimist.

Kui teil on küsimusi, kuidas FRUZAQLA toimib või miks see ravim on teile määratud, pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

2. Mida on vaja teada enne FRUZAQLA võtmist

FRUZAQLA-t ei tohi võtta

- kui olete frukvintiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõega enne FRUZAQLA võtmist või ravi ajal, kui teil on mõni järgmistest seisunditest.

- **Kõrge vererõhk.** Teie arst peab veenduma, et teie vererõhk oleks enne selle ravimi võtmise alustamist ja selle võtmise ajal kontrolli all.

- Ükskõik milline **probleem verejooksuga**. Rääkige oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud probleeme verejooksuga või kui te võtate varfariini, atsenokumarooli või teisi vere vedeldamiseks mõeldud ravimeid, et vältida trombide teket.
- **Rasked kõhu- või sooleprobleemid**, mida põhjustab auk sooleseinas (tuntud kui seedetrakti perforatsioon). Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad rasked kõhu- või sooleprobleemid.
- **Neeruprobleemid** (millele viitab valk uriinis).
- Ükskõik milline **nahaprobleem**, mis võib hõlmata punetust, valu, turset või villide tekkimist peopesadele või jalataldadele.
Tugev või püsiv peavalu, nägemishäireid, krambihod või psüühikahäired (nt segasusseisund, mälukaotus või orientatsioonikadu). Kui te ise või teie lähedased märkavad selliseid muutusi, rääkige viivitamatult oma arstiga.
- Paranemata haav või kui teil on hiljuti olnud või on tulekul kirurgiline operatsioon. FRUZAQLA võib mõjutada **haavade paranemist**.
- Hiljutised **verehüübed** veenides või arterites (veresoonte tüübid), sh insult, südamerabandus, emboolia või tromboos.

Teie arst võib raskemate tüsistuste ennetamiseks ja sümptomite leevendamiseks anda teile muid ravimeid. Teie arst võib FRUZAQLA järgmise annuse edasi lükata või teie ravi FRUZAQLA-ga lõpetada.

Lapsed ja noorukid

FRUZAQLA ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel ja noorukitel teistesse kehaosadesse levinud käärsoole- või pärasoolevähi raviks.

Muud ravimid ja FRUZAQLA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eelkõige rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate tuberkuloosi või teatud teiste infektsioonide raviks kasutatavaid ravimeid, näiteks rifampitsiini.

Rasedus

FRUZAQLA-t ei ole uuritud rasedatel naistel. Toimemehhanismi põhjal ei tohi FRUZAQLA-t kasutada raseduse ajal, v.a selge näidustuse korral, sest see võib kahjustada sündimata last. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile selle ravimi kasutamisega seotud võimalikest riskidest raseduse ajal.

Rasestumisvastased meetodid naistele

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 2 nädalat pärast viimase FRUZAQLA annuse saamist kasutama väga tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid. Pidage nõu oma arstiga, milline on teile sobivaim rasestumisvastane meetod.

Imetamine

Öelge oma arstile, kui te imetate või kavatsete imetada. Ei ole teada, kas FRUZAQLA imendub rinnapiima, riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Imetamine on vastunäidustatud selle ravimi kasutamise ajal ja vähemalt 2 nädalat pärast FRUZAQLA viimast annust. Küsige oma arstilt, milline on parim viis lapse toitmiseks sellel ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

FRUZAQLA mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võite tunda pärast FRUZAQLA võtmist väsimust. Ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid, kui teil tekivad sümptomid, mis mõjutavad teie kontsentreerumist- ja reageerimisvõimet.

FRUZAQLA sisaldab

Tartrasiini (E102) ja päikeseloojangukollast FCF (E110) (ainult 1 mg kapslites). Need on värvained, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Võlupunast AC (E129) (ainult 5 mg kapslites). See on värvaine, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas FRUZAQLA-t võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus

Soovitatav annus on 5 milligrammi (mg), mida võetakse üks kord ööpäevas enam-vähem samal ajal 21 päeva järjest, millele järgneb 7 ravivaba päeva. See on kokku üks ravitsükkel.

Sõltuvalt teie ravivastusest ja võimalikest kõrvaltoimetest, võib arst paluda teil minna üle väiksemale annusele või katkestada ravi ajutiselt või püsivalt.

Kuidas FRUZAQLA-t võtta

- Võtke FRUZAQLA-t kas koos toiduga või ilma.
- Neelake kapsel tervelt alla kas vee või muu joogiga.
- Kapsleid ei tohi närida, lahustada ega avada, sest pole teada võimalikud toimed, kui kapslit ei võeta tervena.
- Kui teil on või arvate, et teil võib olla raskusi kapslite tervelt alla neelamisega, pidage enne ravi alustamist nõu oma arstiga.

Kui kaua FRUZAQLA-t võtta

Teie arst kontrollib teid regulaarselt. Tavaliselt jätkatakse FRUZAQLA võtmist seni, kuni see toimib ja kõrvaltoimed on talutavad.

Kui te võtate FRUZAQLA-t rohkem, kui ette nähtud

Teatage kohe oma arstile, kui olete võtnud rohkem kui ettenähtud annuse. Te võite vajada meditsiinilist abi ja teie arst võib teile öelda, et te lõpetaksite FRUZAQLA võtmise.

Kui te unustate FRUZAQLA-t võtta

Kui järgmise annuseni jääb vähem kui 12 tundi, siis jätke vahelejäanud annus võtmata ning võtke järgmine annus vastavalt graafikule.

Kui järgmise annuseni jääb rohkem kui 12 tundi, siis võtke vahelejäanud annus ning järgmine annus võtke vastavalt graafikule.

Kui te oksendate pärast FRUZAQLA võtmist, siis ärge võtke uut kapslit. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Enne ravi lõpetamist FRUZAQLA-ga

Ärge katkestage ravimi võtmist enne, kui arst teile seda ütleb. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimiga võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Tõsised kõrvaltoimed

Rääkige kohe oma arstile, kui märkate mõnd järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest.

Kõrge vererõhk

Õelge oma arstile, kui teil tekivad järgmised sümptomid:

- tugev peavalu;
- pööritustunne või pearinglus;
- segasus seisundis;
- tugev valu rinnus.

Verejooks

FRUZAQLA võib põhjustada raskeid verejookse seedetraktis, nt maos, kõris, pära- või sooles.

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil esinevad järgmised sümptomid:

- veri väljaheites või must väljaheide;
- veri uriinis;
- kõhuvalu;
- vere köhimine/oksendamine.

Seedetrakti perforatsioonist põhjustatud tõsised kõhu- ja sooleprobleemid

Ravi FRUZAQLA-ga võib põhjustada mao või soolestiku mulgustumist.

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil esinevad järgmised sümptomid:

- vere köhimine/oksendamine;
- tugev kõhuvalu või kõhuvalu, mis ei lähe üle;
- punane või must väljaheide.

Mööduv ajupaistetus (posterioorne pöörduva entsefalopaatia sündroom)

Pöörduge kohe erakorralise meditsiini osakonda ja helistage oma arstile, kui teil esinevad järgmised sümptomid:

- peavalu;
- segasus seisundis;
- krambihood;
- muutused nägemises.

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Teie vereanalüüsides võib olla näha vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu vähenemine (trombotsütopeenia), mis võib põhjustada kergeid verevalumeid või verejooksu
- Kilpnäärme vähenenud aktiivsus (hüpotüreos), mis võib põhjustada väsimust, kaalutõusu ja naha ning juuste muutusi
- Kehakaalu langus ja söögiisu vähenemine (isutus)
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Hääle muutused või kähedus (düsfonia)
- Sage roojamine või vedel väljaheide (kõhulahtisus)
- Valulik või kuiv suu, suuhaavandid (stomatiit)
- Maksaensüümide (sh aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi) sisalduse suurenemine vereanalüüsides
- Bilirubiinisalduse suurenemine veres (normist erinevad maksafunktsiooni analüüsid)
- Peopesade või jalataldade punetus, valu, villid ja turse (palmar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom)
- Luude, lihaste, rinna või kaela valu (lihas-skeleti vaevused)
- Liigesevalu (aralgia)
- Valk uriinis (proteiinuuria)
- Nõrkus, jõu ja energia puudumine, liigne väsimus (asteenia/kurnatus).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Kopsupõletik (pneumoonia)
- Nina ja kurgu (ülemiste hingamisteede) infektsioon

- Bakteriaalne infektsioon
- Valgete vereliblede arvu vähenemine vereanalüüsides (leukopeenia), mis võib suurendada infektsiooniriski
- Vereanalüüsides võivad näidata neutrofiilide (teatud tüüpi valged verelibled) arvu vähenemist (neutropeenias), mis võib suurendada infektsiooniriski
- Vere madal kaaliumisisaldus (hüpokaleemia)
- Ninaverejooks (epistaksis)
- Kurguvalu
- Verejooks seedetraktist, nt maost, pärakust või soolest (gastrointestinaalne hemorraagia)
- Auk maos (seedetrakti perforatsioon)
- Pankreaseensüümide sisalduse suurenemine vereanalüüsides (mis võib olla kõhunäärme probleemide näht)
- Hamba-, igeme- või huulevalu (suuvalu)
- Lööve
- Suuhaavandid (limaskestapõletik).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Mööduv ajupaistetus (posterioorne pöörduva entsefalopaatia sündroom)
- Kõhupiirkonna valu, iiveldus, oksendamine ja palavik, mis võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) sümptomid
- Tugev valu kõhu ülemises parempoolses osas või keskel, iiveldus ja oksendamine, mis võivad olla sapipõie põletiku (koletsüstiidi) sümptomid
- Haavade aeglane paranemine.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Ootamatu, tugev valu kõhus, rinnus või seljas, mis võivad olla aordiseina rebendi (aordi dissektsiooni) sümptomid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas FRUZAQLA-t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli etiketil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida FRUZAQLA sisaldab

FRUZAQLA 1 mg kõvakapslid

- Toimeaine on frukvintiniib. Üks kõvakapsel sisaldab 1 mg frukvintiniibi.

- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos (E460), talk (E553b)
 - Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), tartrasiin (E102), päikeseloojangukollane FCF (E110)
 - Trükitint: šellak (E904), propüleenglükool (E1520), kaaliumhüdroksiid, must raudoksiid (E172).

FRUZAQLA 5 mg kõvakapslid

- Toimeaine on frukvintiniib. Üks kõvakapsel sisaldab 5 mg frukvintiniibi.
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos (E460), talk (E553b)
 - Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), võlupunane AC (E129), briljantsinine FCF (E133)
 - Trükitint: šellak (E904), propüleenglükool (E1520), kaaliumhüdroksiid, must raudoksiid (E172).

Kuidas FRUZAQLA välja näeb ja pakendi sisu

FRUZAQLA 1 mg kõvakapslid (pikkus ligikaudu 16 mm) on valged, kollase kaanega, millele on trükitud „HM013“ ja selle all „1mg“.

FRUZAQLA 5 mg kõvakapslid (pikkus ligikaudu 19 mm) on valged, punase kaanega, millele on trükitud „HM013“ ja selle all „5mg“.

Üks pudel sisaldab 21 kõvakapslit ja desikanti. Desikant on niiskust imav materjal väikeses pakikeses, mis kaitseb kapsleid niiskuse eest.

Hoidke desikandipakike pudelis. Ärge neelake desikanti alla.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

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
medinfoEMEA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.