

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FRUZAQLA 1 mg gélules
FRUZAQLA 5 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

FRUZAQLA 1 mg gélules

Chaque gélule contient 1 mg de fruquintinib.

Excipients à effet notoire

Chaque gélule de 1 mg contient 0,0247 mg de tartrazine (E102) et 0,0004 mg de colorant jaune soleil FCF (E110).

FRUZAQLA 5 mg gélules

Chaque gélule contient 5 mg de fruquintinib.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule de 5 mg contient 0,1829 mg de colorant rouge allura AC (E129).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

FRUZAQLA 1 mg gélules

Gélule en gélatine opaque, de taille 3 (longueur approximative de 16 mm), avec une coiffe jaune et un corps blanc portant la mention « HM013 » au-dessus de « 1 mg » à l'encre noire.

FRUZAQLA 5 mg gélules

Gélule en gélatine opaque, de taille 1 (longueur approximative de 19 mm), avec une coiffe rouge et un corps blanc portant la mention « HM013 » au-dessus de « 5mg » à l'encre noire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

FRUZAQLA en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) qui ont été traités antérieurement par les traitements standards

disponibles, comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR, et qui ont progressé ou sont intolérants au traitement par trifluridine-tipiracil ou par régorafénib.

4.2 Posologie et mode d'administration

FRUZAQLA doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'administration des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de fruquintinib est de 5 mg (une gélule de 5 mg) une fois par jour, approximativement à la même heure, pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période sans traitement de 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours.

Durée du traitement

Le traitement par fruquintinib doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Oubli de doses ou vomissements

Si l'oubli de la dose remonte à moins de 12 heures, la dose oubliée doit être prise et la dose suivante doit être prise au moment prévu.

Si l'oubli de la dose remonte à plus de 12 heures, la dose oubliée ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise au moment prévu.

Si un patient vomit après avoir pris une dose, il ne doit pas reprendre la dose le même jour, mais suivre la posologie habituelle telle que prescrite le jour suivant.

Adaptations posologiques en cas d'effets indésirables

La dose doit être modifiée en fonction de la sécurité et de la tolérance. Le fruquintinib doit être arrêté définitivement chez les patients ne tolérant pas une dose de 3 mg une fois par jour. Le schéma de réduction recommandée de la dose en cas d'effets indésirables est présenté dans le tableau 1.

Tableau 1 : Schéma de réduction recommandée de la posologie de FRUZAQLA

Schéma de réduction de la dose	Posologie	Nombre et dosage des gélules
Première réduction de la dose	4 mg une fois par jour	Quatre gélules de 1 mg une fois par jour
Deuxième réduction de la dose	3 mg une fois par jour	Trois gélules de 1 mg une fois par jour

Les modifications recommandées de la dose en cas d'effets indésirables sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Modification recommandée de la dose de FRUZAQLA en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité ¹	Modification de la dose
Hypertension	Grade 3	- Interrompre temporairement le traitement en cas de persistance de l'hypertension de grade 3 malgré l'instauration ou la modification d'un traitement antihypertenseur. - En cas de retour de l'hypertension à un grade 1 ou à la valeur de référence, reprendre le traitement à une dose réduite conformément au tableau 1. Si le patient présente encore une hypertension de grade 3 après avoir pris une dose de 3 mg par jour, arrêter définitivement le traitement.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement.
Événements hémorragiques	Grade 2	- Interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que l'hémorragie se résorbe complètement ou revienne à un grade 1. - Reprendre le traitement à une dose réduite conformément au tableau 1. Si le patient présente encore des événements hémorragiques de grade 2 après avoir pris une dose de 3 mg par jour, arrêter définitivement le traitement.
	Grade ≥ 3	Arrêter définitivement le traitement.
Protéinurie	≥ 2 g / 24 heures	- Interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que la protéinurie se résorbe complètement ou soit < 1 g / 24 heures ou à la valeur de référence. - Reprendre le traitement à une dose réduite conformément au tableau 1. Si le patient présente encore une protéinurie ≥ 2 g/24 heures après avoir pris une dose de 3 mg par jour, arrêter définitivement le traitement. Arrêter définitivement le traitement en cas de syndrome néphrotique.
Anomalies des tests de la fonction hépatique	Anomalies des tests de la fonction hépatique de grade 2 ou 3.	- Interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que l'anomalie du bilan hépatique revienne au grade 1 ou aux valeurs de référence. - Reprendre le traitement à une dose réduite conformément au tableau 1. Si le patient présente encore des anomalies du bilan hépatique de grade 2 ou 3 après avoir pris une dose de 3 mg par jour, arrêter définitivement le traitement.
	Élévation de grade ≥ 2 ($> 3 \times$ LSN) du taux d'ALAT ou d'ASAT avec élévation de la bilirubine totale concomitante $> 2 \times$ LSN en l'absence de cholestase ; anomalies du bilan hépatique de grade 4.	Arrêter définitivement le traitement.

Érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)	Grade 2	• Administrer un traitement de support. • Interrompre temporairement le traitement jusqu'au retour de l'EPP à un grade 1 ou à la valeur de référence. • Reprendre le traitement au même palier de dose.
	Grade 3	• Administrer un traitement de support. • Interrompre temporairement le traitement jusqu'au retour de l'EPP à un grade 1 ou à la valeur de référence. • Reprendre le traitement à une dose réduite conformément au tableau 1. Si le patient présente encore de l'EPP de Grade 3 après avoir pris une dose de 3 mg par jour, arrêter définitivement le traitement.
Autres effets indésirables	Grade 3	• Interrompre temporairement le traitement jusqu'au retour de l'effet indésirable à un grade 1 ou à la valeur de référence. • Reprendre le traitement à une dose réduite conformément au tableau 1. Si le patient présente encore d'autres effets indésirables de Grade 3 après avoir pris une dose de 3 mg par jour, arrêter définitivement le traitement.
	Grade 4	Arrêter le traitement. Envisager de reprendre le traitement à une dose réduite conformément au tableau 1 en cas de retour de la toxicité à un grade 1 ou à la valeur de référence et si le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques.

¹ Les grades de toxicité correspondent à la classification du 'National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.' version 5.0 (NCI-CTCAE v5).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

FRUZAQLA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, car la sécurité et l'efficacité de FRUZAQLA n'ont pas été étudiées dans cette population.

Personne âgée

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de FRUZAQLA dans la population pédiatrique dans l'indication de cancer colorectal métastatique.

Mode d'administration

FRUZAQLA est destiné à une administration par voie orale.

Les gélules peuvent être prises pendant ou en dehors des repas et doivent être avalées entières.

Les gélules ne doivent pas être mâchées, dissoutes, ni ouvertes, car on ne connaît pas les effets potentiels de ces altérations.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypertension

Des cas d'hypertension, y compris des crises hypertensives, ont été rapportés chez des patients traités par fruquintinib (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant une hypertension préexistante, celle-ci doit être surveillée et contrôlée de manière adéquate, conformément aux pratiques médicales standard, avant de commencer le traitement par fruquintinib.

L'hypertension doit faire l'objet d'une prise en charge médicale avec des médicaments antihypertenseurs et un ajustement de la posologie du fruquintinib, si nécessaire (voir rubrique 4.2). Le fruquintinib doit être définitivement arrêté en cas d'hypertension ne pouvant être contrôlée par un traitement antihypertenseur ou chez les patients présentant une crise hypertensive.

Événements hémorragiques

Des événements hémorragiques ont été rapportés chez des patients traités par fruquintinib, y compris des événements au niveau du tractus gastro-intestinal (GI) (voir rubrique 4.8). Des événements hémorragiques graves et parfois fatals ont été rapportés chez des patients après un traitement par fruquintinib.

Les profils hématologique et de coagulation doivent être surveillés conformément aux pratiques médicales standard chez les patients présentant un risque de saignement, y compris ceux traités par des anticoagulants ou d'autres médicaments concomitants qui augmentent le risque de saignement. En cas d'hémorragie sévère nécessitant une intervention médicale immédiate, le fruquintinib doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Perforation gastro-intestinale

Des cas de perforation GI, dont des événements fatals, ont été rapportés chez des patients traités par fruquintinib (voir rubrique 4.8).

Les symptômes de perforation GI doivent être régulièrement surveillés pendant le traitement par fruquintinib.

Le fruquintinib doit être définitivement arrêté chez les patients développant une perforation GI.

Protéinurie

Des cas de protéinurie sont survenus chez des patients traités par fruquintinib.

La protéinurie doit être surveillée avant l'instauration du traitement et pendant le traitement par fruquintinib, conformément aux pratiques médicales standard. En cas de détection d'une protéinurie ≥ 2 g/24 heures sur bandelette urinaire, il peut être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement, d'adapter la posologie ou d'arrêter le traitement. Le fruquintinib doit être définitivement arrêté chez les patients développant un syndrome néphrotique (voir rubrique 4.2).

Érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)

L'EPP est l'effet indésirable dermatologique le plus fréquemment rapporté (voir rubrique 4.8).

En cas de détection de réactions cutanées de grade ≥ 2 , il peut être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement, d'adapter la posologie ou d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.2).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Un cas de SEPR a été rapporté chez 1 patient (0,1 %) traité par fruquintinib dans les études cliniques (voir également rubrique 4.8). Le SEPR est un trouble neurologique rare qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion, une altération des fonctions mentales, une cécité et d'autres troubles visuels ou neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR doit être confirmé par imagerie cérébrale, de préférence une imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients développant un SEPR, il est recommandé d'arrêter le fruquintinib, de contrôler l'hypertension et de prendre en charge les autres symptômes au moyen d'un traitement médical de support.

Altération de la cicatrisation des plaies

L'altération de la cicatrisation des plaies a été rapportée chez un patient (0,1 %) traité par fruquintinib.

Il est recommandé aux patients d'interrompre le fruquintinib pendant au moins 2 semaines avant une intervention chirurgicale. Il convient de ne pas reprendre le fruquintinib avant un délai minimum de 2 semaines suivant l'intervention chirurgicale, en fonction des indications cliniques, lorsque la cicatrisation de la plaie est jugée satisfaisante.

Événements thromboemboliques artériels et veineux

Il est recommandé d'éviter de commencer un traitement par fruquintinib chez les patients avec des antécédents d'événements thromboemboliques (y compris de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire) au cours des 6 derniers mois ou avec des antécédents d'accident vasculaire cérébral et/ou d'accident ischémique transitoire au cours des 12 derniers mois. En cas de suspicion de thrombose artérielle, le fruquintinib devra être arrêté immédiatement.

Excipients

Les gélules de fruquintinib 1 mg contiennent de la tartrazine (E102) et du jaune soleil FCF (E110), pouvant provoquer des réactions allergiques.

Les gélules de fruquintinib 5 mg contiennent du rouge allura AC (E129), pouvant provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du fruquintinib

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante de fruquintinib et de rifampicine (un puissant inducteur du CYP3A) à une dose de 600 mg une fois par jour a entraîné une diminution de 65 % de l'ASC_{inf} du fruquintinib et a entraîné une diminution de 12 % de la C_{max}. Il convient d'éviter l'utilisation concomitante du fruquintinib avec des inducteurs puissants et modérés du CYP3A.

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de fruquintinib et d'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A) à une dose de 200 mg deux fois par jour n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC) et de la C_{max} du fruquintinib. Aucune adaptation posologique de fruquintinib n'est nécessaire en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A.

Antiacides

L'administration concomitante de fruquintinib et de rabéprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) à une dose de 40 mg une fois par jour n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de l'ASC du fruquintinib. Aucune adaptation posologique de fruquintinib n'est nécessaire en cas d'utilisation concomitante avec des antiacides.

Effet du fruquintinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Médicaments substrats de la glycoprotéine P (P-gp)

L'administration concomitante d'une dose unique de 150 mg de dabigatran éxétilate (un substrat de la P-gp) et d'une dose unique de 5 mg de fruquintinib a entraîné une diminution de 9 % l'ASC du dabigatran. Aucune adaptation posologique n'est recommandée pour les substrats de la P-gp en cas d'utilisation concomitante avec le fruquintinib.

Médicaments substrats de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP)

L'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg de rosuvastatine (un substrat de la BCRP) et d'une dose unique de 5 mg de fruquintinib a entraîné une diminution de 19 % de l'ASC de la rosuvastatine. Aucune adaptation posologique n'est recommandée pour les substrats de la BCRP en cas d'utilisation concomitante avec le fruquintinib.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez la femme

Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception effective pendant le traitement et jusqu'à au moins 2 semaines après la dernière dose de fruquintinib.

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation du fruquintinib chez la femme enceinte.

Sur la base de son mécanisme d'action, le fruquintinib est susceptible d'être nocif pour le fœtus. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction, notamment des malformations fœtales (voir rubrique 5.3). FRUZAQLA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par fruquintinib.

Si le fruquintinib est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant le traitement, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

La sécurité d'emploi du fruquintinib pendant l'allaitement n'a pas été établie. Il est inconnu si le fruquintinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données animales sur l'excrétion du fruquintinib dans le lait animal. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement et pendant 2 semaines après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets du fruquintinib sur la fertilité chez l'être humain. Les résultats des études effectuées chez l'animal indiquent que le fruquintinib peut altérer la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le fruquintinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue peut survenir après la prise de fruquintinib (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypertension (49,3 %), l'anorexie (35,6 %), la protéinurie (35,5 %), l'EPP (34,6 %), l'hypothyroïdie (32,4 %), la dysphonie (28,6 %), la diarrhée (26,3 %) et l'asthénie (24,5 %).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents sont l'hypertension (19,1 %) et l'EPP (8,3 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont l'hémorragie gastro-intestinale (1,5 %), la pneumonie (1,5 %), l'hypertension (1,5 %) et la perforation gastro-intestinale (1,3 %).

La fréquence des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables est de 7,6 %. L'effet indésirable le plus fréquent entraînant un arrêt de traitement est la protéinurie (1,6 %).

La fréquence des réductions de dose en raison d'effets indésirables est de 20,5 %. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant une réduction de la dose sont l'EPP (6,4 %), l'hypertension (3,7 %) et la protéinurie (3,4 %).

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les données compilées d'études cliniques menées auprès de 911 patients atteints d'un CCRm précédemment traité. Les patients ont reçu au moins 1 dose (5 mg) de fruquintinib en monothérapie (5 mg une fois par jour, 3 semaines de traitement/1 semaine d'interruption) pendant une durée médiane de 3,68 mois.

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques ou lors de l'utilisation du fruquintinib après sa mise sur le marché sont listés dans le tableau 3 par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés selon un ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données post-commercialisation disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables signalés chez les patients atteints d'un CCRm traités par fruquintinib (N = 911)

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Effets indésirables Tous grades
Infections et infestations	Fréquent	Pneumonie Infection des voies aériennes supérieures ¹ Infections bactériennes ²
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombopénie ³
	Fréquent	Leucopénie ⁴ Neutropénie ⁵
Affections endocriniennes	Très fréquent	Hypothyroïdie ⁶
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie ⁷
	Fréquent	Hypokaliémie
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible*
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension ⁸
	Fréquence indéterminée	Dissection aortique [†]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dysphonie ⁹
	Fréquent	Épistaxis Mal de gorge ¹⁰
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée Stomatite ¹¹
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale ¹² Perforation gastro-intestinale ¹³ Enzymes pancréatiques augmentées ¹⁴ Douleur buccale ¹⁵
	Peu fréquent	Pancréatite ¹⁶
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée Bilirubine totale augmentée ¹⁷ Alanine aminotransférase augmentée
	Peu fréquent	Cholécystite ¹⁸
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Érythrodysesthésie palmo-plantaire
	Fréquent	Rash ¹⁹
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Gêne musculosquelettique ²⁰ Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Protéinurie ²¹
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie Fatigue
	Fréquent	Inflammation muqueuse

	Peu fréquent	Altération de la cicatrisation des plaies ^{*,22}
--	--------------	---

Les données de sécurité sont basées sur l'ensemble des patients atteints d'un CCRm qui ont reçu au moins 1 dose (5 mg) de fruquintinib en monothérapie (5 mg une fois par jour, 3 semaines de traitement/1 semaine d'interruption) dans les études groupées suivantes : 2012-013-00CH1 ; 2013-013-00CH1/FRESCO ; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2, y compris la cohorte japonaise préliminaire en ouvert pour l'évaluation de la sécurité ; 2009-013-00CH1 ; 2012 013-00CH3 ; 2015-013-00US1.

*Rapporté dans les études cliniques et dans le cadre du suivi post-commercialisation.

[†]Rapporté dans le cadre du suivi post-commercialisation.

Les termes suivants représentent un groupe d'événements liés qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un événement isolé :

¹L'infection des voies aériennes supérieures comprend la rhinopharyngite, la pharyngite et l'infection des voies aériennes supérieures.

²Les infections bactériennes comprennent la bactériurie asymptomatique, l'infection bactérienne, la bactériurie, la cellulite, la colite à Clostridium difficile, l'infection à Clostridium difficile, le sepsis à Enterobacter, l'infection des voies urinaires par colibacille, la folliculite, le furoncle, la paronychie, la pharyngite streptococcique, la bactériémie à streptocoque, l'infection bactérienne des voies urinaires, l'infection staphylococcique des voies urinaires.

³La thrombopénie comprend la numération plaquettaire diminuée, la thrombopénie.

⁴La leucopénie comprend la leucopénie, les globules blancs diminués.

⁵La neutropénie comprend la neutropénie, les neutrophiles diminués.

⁶L'hypothyroïdie comprend la TSH sanguine augmentée, l'hypothyroïdie.

⁷L'anorexie comprend l'appétit diminué, la perte de poids.

⁸L'hypertension comprend la pression artérielle diastolique augmentée, la pression artérielle augmentée, l'hypertension diastolique, l'hypertension, la crise hypertensive.

⁹La dysphonie comprend l'aphonie, la dysphonie.

¹⁰La douleur dans la gorge comprend la gêne laryngée, la douleur laryngée, la gêne oropharyngée, la douleur oropharyngée.

¹¹La stomatite comprend l'ulcère aphteux, l'ulcération gingivale, l'ulcération buccale, la stomatite, l'ulcération linguale.

¹²L'hémorragie gastro-intestinale comprend l'hémorragie anale, l'hémorragie de l'anastomose, l'hémorragie gastrique, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hématochézie, l'hémorragie hémorroïdaire, l'hémorragie intestinale, l'hémorragie gastro-intestinale inférieure, l'hémorragie rectale, l'hémorragie gastro-intestinale supérieure.

¹³La perforation gastro-intestinale comprend la perforation gastrique, l'ulcère gastrique perforé, la perforation gastro-intestinale, la perforation intestinale, la perforation du gros intestin, la perforation rectale, la perforation de l'intestin grêle.

¹⁴Les enzymes pancréatiques augmentées comprennent l'amylase augmentée, l'hyperamylasémie, l'hyperlipasémie, la lipase augmentée.

¹⁵La douleur buccale comprend la douleur gingivale, la douleur buccale, la douleur dentaire.

¹⁶La pancréatite comprend la pancréatite, la pancréatite aiguë.

¹⁷La bilirubine totale augmentée comprend la bilirubine conjuguée augmentée, la bilirubine sanguine augmentée, la bilirubine libre sanguine augmentée, l'hyperbilirubinémie, l'ictère, l'ictère cholestatique.

¹⁸La cholécystite comprend la cholécystite, la cholécystite aiguë, la cholécystite infectieuse.

¹⁹Le rash comprend le rash, le rash érythémateux, le rash maculeux, le rash maculopapuleux, le rash papuleux, le rash prurigineux.

²⁰La gêne musculosquelettique comprend la douleur osseuse, les spasmes musculaires, la douleur musculosquelettique du thorax, la douleur musculosquelettique, la douleur cervicale, les extrémités douloureuses.

²¹La protéinurie comprend l'albuminurie, les protéines urinaires présentes, la protéinurie.

²²L'altération de la cicatrisation des plaies comprend le retard de cicatrisation, le lâchage de suture.

Description de certains effets indésirables

Les données relatives aux effets indésirables sélectionnés suivants sont basées sur les patients ayant reçu au moins 1 dose (5 mg) de fruquintinib (5 mg une fois par jour, 3 semaines de traitement/1 semaine d'interruption) dans trois études randomisées contrôlées contre placebo (2012-013-00CH1 ; 2013-013-00CH1/FRESCO ; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites à la rubrique 4.4.

Hypertension

Une hypertension a été rapportée chez 47,4 % des patients du bras traité par le fruquintinib. Environ la moitié de ces événements sont survenus au cours des 2 premières semaines suivant l'instauration du traitement par fruquintinib. Des cas d'hypertension de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 18,4 % des patients du bras traité par le fruquintinib. Le délai médian d'apparition d'une hypertension chez les patients traités par fruquintinib était de 15 jours (intervalle : 1 jour à 7,6 mois). Trois patients (0,4 %) traités par fruquintinib ont présenté une crise hypertensive. La majorité des événements ont régressé ou se sont résolus après une interruption du traitement ou une réduction de la dose, survenant

respectivement chez 3,1 % et 3,7 % des patients. L'hypertension a entraîné un arrêt définitif du traitement chez 0,5 % des patients.

Événements hémorragiques

Des événements hémorragiques ont été rapportés chez 26,5 % des patients du bras recevant le fruquintinib et 14,6 % des patients du bras recevant le placebo. La plupart des événements hémorragiques survenus chez les patients traités par fruquintinib étaient de gravité légère à modérée (le taux d'incidence des événements hémorragiques de grade ≥ 3 était de 2,0 % dans le bras recevant le fruquintinib. Le délai médian d'apparition chez les patients traités par fruquintinib était de 23 jours (intervalle : 1 jour à 9,8 mois). Des événements hémorragiques fatals ont été rapportés chez 0,5 % des patients du groupe recevant le fruquintinib. Le taux d'incidence des événements hémorragiques ayant entraîné un arrêt du traitement était de 1,2 %. Les réactions hémorragiques les plus fréquentes étaient les hémorragies gastro-intestinales (7 %) et les épistaxis (5,6 %). L'événement hémorragique grave le plus fréquemment rapporté était l'hémorragie gastro-intestinale, qui a été signalée chez 1,5 % des patients du bras recevant le fruquintinib contre 0,5 % du bras recevant le placebo.

Perforation gastro-intestinale (GI)

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez 1,5 % des patients du bras recevant le fruquintinib. Une perforation GI fatale a été rapportée chez 0,1 % des patients traités par fruquintinib. La perforation intestinale (0,8 %) constituait le type de perforation GI le plus fréquent. Le taux d'incidence des événements de perforation gastro-intestinale ayant entraîné un arrêt du traitement était de 1,0 %.

Protéinurie

Une protéinurie a été rapportée chez 32,9 % des patients du bras recevant le fruquintinib. La plupart des événements de protéinurie survenus chez les patients traités par fruquintinib étaient de gravité légère à modérée (le taux d'incidence des événements de protéinurie de grade ≥ 3 était de 2,8 % dans le bras recevant le fruquintinib. Le délai médian d'apparition d'une protéinurie chez les patients traités par fruquintinib était de 28 jours (intervalle : 6 jours à 1,3 an). La plupart des événements ont régressé ou se sont résolus après une interruption du traitement ou une réduction de la dose. La protéinurie a entraîné un arrêt définitif du traitement chez 1,8 % des patients traités par fruquintinib.

Érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)

Une érythrodysesthésie palmo-plantaire a été rapportée chez 32,7 % des patients du bras recevant le fruquintinib. Le taux d'incidence des EPP de grade ≥ 3 dans le bras recevant le fruquintinib était de 8,5 %. Le délai médian d'apparition d'une EPP chez les patients traités par fruquintinib était de 20 jours (intervalle : 1 jour à 7,4 mois). La majorité des événements ont régressé ou se sont résolus après une interruption du traitement ou une réduction de la dose, survenant respectivement chez 6,4 % et 6,3 % des patients. L'EPP a entraîné un arrêt définitif du traitement chez 0,5 % des patients.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Un cas (0,1 %) de SEPR (grade 4) a été rapporté chez les patients ayant reçu le fruquintinib en monothérapie au cours des études cliniques. Des cas de SEPR ont également été rapportés au cours du suivi post-commercialisation. Tous les cas de SEPR ont été résolus après un arrêt du traitement.

Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 31,5 % des patients du bras recevant le fruquintinib. Le taux d'incidence du dysfonctionnement thyroïdien de grade ≥ 3 dans le bras recevant le fruquintinib était faible (0,3 %). Le délai médian d'apparition d'une hypothyroïdie chez les patients traités par

fruquintinib était de 56 jours (intervalle : 18 jours à 1,4 an). Aucun événement n'a entraîné de réduction de la dose ou d'arrêt du traitement.

Infections

Des infections ont été rapportées chez 23,4 % des patients du groupe recevant le fruquintinib et 13,3 % des patients du groupe recevant le placebo. La plupart des événements infectieux survenus chez les patients traités par fruquintinib étaient de gravité légère à modérée (le taux d'incidence des infections de grade ≥ 3 était de 6 % dans le bras recevant le fruquintinib. Des infections graves ont été signalées chez 4,1 % des patients du bras recevant le fruquintinib et des événements infectieux fatals ont été signalés chez 1,0 % des patients du bras recevant le fruquintinib. Le taux d'incidence des infections ayant entraîné un arrêt du traitement était de 0,9 %. La réaction infectieuse la plus fréquente était l'infection des voies respiratoires supérieures (5,0 %). L'infection grave la plus fréquemment rapportée était la pneumonie (1,4 %).

Anomalies du bilan hépatique

Des anomalies du bilan hépatique ont été rapportées chez 36,4 % des patients du bras recevant le fruquintinib et 23,5 % des patients du groupe recevant le placebo. La plupart des affections hépatobiliaires survenues chez les patients traités par fruquintinib étaient de gravité légère à modérée (le taux d'incidence des anomalies du bilan hépatique de grade ≥ 3 était de 8,8 % dans le bras recevant le fruquintinib. Les événements d'anomalie du bilan hépatique les plus fréquents étaient l'augmentation du taux d'ASAT (18,1 %), l'augmentation du taux de bilirubine totale (18,3 %) et l'augmentation du taux d'ALAT (15,5 %). Le délai médian d'apparition d'une anomalie du bilan hépatique chez les patients traités par fruquintinib était de 28 jours (intervalle : 4 jours à 12 mois). Des anomalies du bilan hépatique graves ont été signalées chez 2,3 % des patients et des anomalies du bilan hépatique fatales ont été signalées chez 0,3 % des patients du bras recevant le fruquintinib. Des anomalies du bilan hépatique ont entraîné une interruption du traitement et une réduction de la dose chez respectivement 4,6 % et 2,0 % des patients, et un arrêt définitif du traitement chez 1,5 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, la plus forte dose de fruquintinib étudiée était de 6 mg par jour. Les effets d'un surdosage de fruquintinib sont inconnus, et il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de fruquintinib. En cas de surdosage, le fruquintinib doit être interrompu et des mesures générales symptomatiques ainsi qu'une surveillance jusqu'à stabilisation clinique doivent être mises en œuvre.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR), Code ATC : L01EK04

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le fruquintinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase des VEGFR-1, -2 et -3, dont les effets antitumoraux résultent de la suppression de l'angiogenèse tumorale.

Électrophysiologie cardiaque

Aucune prolongation de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc) (> 10 millisecondes) n'a été observée à la posologie recommandée de fruquintinib. Une analyse concentration-QT (N = 205) n'a pas mis en évidence d'association entre les concentrations plasmatiques de fruquintinib et les modifications de l'intervalle QTc par rapport aux valeurs au début du traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du fruquintinib associé aux meilleurs soins de support (*'best supportive care'* (BSC)) ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle (étude FRESCO-2) menée chez des patients atteints d'un CCRm précédemment traités, notamment par des chimiothérapies à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan. L'efficacité clinique du fruquintinib dans l'étude FRESCO-2 est décrite ci-après.

Étude FRESCO-2

L'efficacité clinique et la sécurité du fruquintinib ont fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude FRESCO-2), menée chez 691 patients atteints d'un CCRm précédemment traités par des traitements standard approuvés – notamment par chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, par un traitement biologique anti-VEGF, un traitement anti-EGFR en cas de gène *RAS* de type sauvage, et dont la maladie a progressé sous trifluridine/tipiracil et/ou régorafenib ou qui ont présenté une intolérance à ces traitements. Les patients ont été considérés comme intolérants à la trifluridine/tipiracil ou au régorafenib s'ils ont reçu au moins 1 dose de l'un ou l'autre agent et que le traitement a été arrêté pour des raisons autres qu'une progression de la maladie. Les patients atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR ont été précédemment traités par des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, et les patients atteints de tumeurs avec mutation V600E de *BRAF* ont été précédemment traités par un inhibiteur de *BRAF*, si le traitement était approuvé et disponible dans le pays ou la région du patient. La randomisation était stratifiée en fonction du traitement antérieur (trifluridine/tipiracil ou régorafenib ou à la fois trifluridine/tipiracil et régorafenib), du statut du gène *RAS* (type sauvage ou mutant) et de la durée de la maladie métastatique (≤ 18 mois ou > 18 mois).

Les patients ayant un indice de performance ECOG (*'Eastern Cooperative Oncology Group'*) ≥ 2 , une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 50 %, une pression artérielle systolique > 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique > 90 mmHg, des protéines urinaires ≥ 1 g/24 h ou un poids corporel < 40 kg ont été exclus. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Le principal critère secondaire d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP ; évaluée par l'investigateur à l'aide des critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides *'Response Evaluation Criteria in Solid Tumours'* [RECIST], version 1.1) et d'autres critères d'évaluation secondaires complémentaires comprenaient le taux de contrôle de la maladie.

Au total, 691 patients ont été randomisés (selon un rapport 2:1) pour recevoir 5 mg de fruquintinib par voie orale une fois par jour (N = 461) en association avec des soins de support ou un placebo par voie orale une fois par jour (N = 230) en association avec des soins de support (ci-après dénommés respectivement fruquintinib et placebo), pendant 21 jours de traitement suivis de 7 jours d'interruption du traitement dans le cadre d'un cycle de traitement de 28 jours.

Parmi les 691 patients randomisés, l'âge médian était de 64 ans (intervalle : 25 à 86 ans), 47 % des patients étant âgés de 65 ans ou plus. 55,7 % des patients étaient des hommes, 80,9 % étaient caucasiens et ils avaient un IP ECOG de 0 (43,1 %) ou 1 (56,9 %). Une tumeur de type *RAS* sauvage était signalé dans les tumeurs de 36,9 % des patients lors de l'entrée dans l'étude. La durée médiane de la maladie métastatique était de 39 mois (intervalle : 6 mois à 16,1 ans). Le nombre médian de lignes de traitement antérieures pour la maladie métastatique était de 4 (intervalle : 2 à 16).

En plus du traitement par chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, 96,4 % des patients avaient déjà reçu un traitement anti-VEGF, 38,8 % un traitement anti-EGFR, 52,2 % une association trifluridine/tipiracil et 8,4 % du régorafenib, et 39,4 % avaient déjà reçu à la fois une association trifluridine/tipiracil et du régorafenib, 4,6 % avaient déjà reçu une immunothérapie et 2,3 % un inhibiteur de BRAF.

Dans l'étude FRESCO-2, l'ajout du fruquintinib aux meilleurs soins de support a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP par rapport au placebo associé aux meilleurs soins de support (voir tableau 4 et figure 1).

Tableau 4 : Résultats d'efficacité de l'étude FRESCO-2

Critère d'évaluation	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
SG		
Médiane en mois (IC à 95 %)	7,4 (6,7 ; 8,2)	4,8 (4,0 ; 5,8)
Hazard Ratio ¹ (IC à 95 %)	0,66 (0,55 ; 0,80)	
Valeur p ²	< 0,001	
SSP ³		
Médiane en mois (IC à 95 %)	3,7 (3,5 ; 3,8)	1,8 (1,8 ; 1,9)
Hazard ratio ¹ (IC à 95 %)	0,32 (0,27 à 0,39)	
Valeur p ²	< 0,001	

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; N = nombre de patients ; HR : hazard ratio ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression

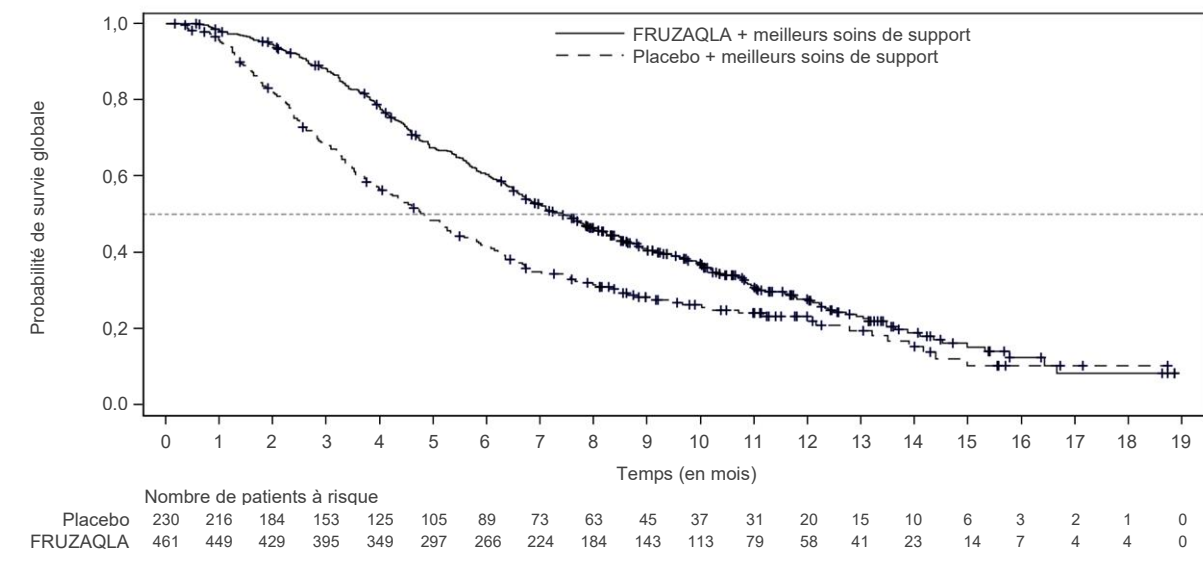
La médiane de la SG et de la SSP a été calculée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier.

¹Le HR et son IC à 95 % ont été estimés à l'aide du modèle de risques proportionnels de Cox stratifié (tenant compte des facteurs de stratification), le groupe de traitement constituant la seule covariable du modèle.

²La valeur p (bilatérale) a été calculée à l'aide d'un test du log-rank stratifié pour tenir compte des facteurs de stratification.

³Évalué par l'investigateur à l'aide des critères RECIST, version 1.1.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans l'étude FRESCO-2



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec FRUZAQLA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du cancer colorectal métastatique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale de fruquintinib, le délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale de fruquintinib (T_{max}) était d'environ 2 heures. Le fruquintinib a montré un second pic d'absorption environ 24 heures après l'administration du médicament. Après l'administration répétée d'une dose quotidienne, l'exposition au fruquintinib (C_{max} et ASC_{0-24h}) a augmenté de manière proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses de 1 à 6 mg (0,2 à 1,2 fois la dose recommandée). Après l'administration de 5 mg de fruquintinib une fois par jour pendant 21 jours avec 7 jours d'interruption du traitement dans chaque cycle de 28 jours chez des patients atteints de tumeurs solides avancées, l'état d'équilibre du fruquintinib a été atteint après 14 jours et l'accumulation moyenne basée sur l' ASC_{0-24h} a été multipliée par 4 par rapport à une dose unique. À la dose recommandée de 5 mg de fruquintinib, la moyenne géométrique (% de coefficient de variation (CV)) de la C_{max} et de l' ASC_{0-24h} du fruquintinib à l'état d'équilibre était respectivement de 300 ng/mL (28 %) et de 5 880 ng*h/mL (29 %).

Effet de l'alimentation

Par rapport à une administration à jeun, un repas riche en matières grasses n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fruquintinib chez des sujets sains. Le fruquintinib peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume apparent de distribution du fruquintinib est d'environ 48,5 L. *In vitro*, la liaison du fruquintinib aux protéines plasmatiques est d'environ 95 % ; le fruquintinib se lie principalement à l'albumine sérique humaine.

Biotransformation

Le fruquintinib est métabolisé par plusieurs enzymes, dont le CYP450 (sous-familles CYP3A et CYP2C) et des systèmes enzymatiques non-CYP450. L'étude *in vivo* du métabolisme et du bilan de masse du fruquintinib marqué au [14C] a montré que le fruquintinib existe principalement dans le plasma humain sous sa forme inchangée, représentant environ 72 % de l'exposition plasmatique totale, et que le métabolite N-déméthyle du fruquintinib, médié par le CYP3A4, représente environ 17 % de l'exposition plasmatique totale. Les autres voies métaboliques comprennent la mono-oxydation multisite, la O-déméthylation, la N-déméthylation, la modification du noyau O-quinazoline et l'hydrolyse des amides. Les métabolites de phase II sont principalement des conjugués d'acide glucuronique et d'acide sulfurique des produits de phase I.

Études in vitro

Enzymes cytochromes P450 : Le CYP3A4 était la principale enzyme parmi les isoformes du CYP impliquées dans le métabolisme du fruquintinib, avec des contributions mineures du CYP2C8, du CYP2C9 et du CYP2C19. À des concentrations pertinentes sur le plan thérapeutique, le fruquintinib n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A, ni un inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP3A.

Systèmes de transporteurs : Le fruquintinib n'est pas un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de transport des anions organiques (OATP)1B1 ou de l'OATP1B3. Le fruquintinib a inhibé la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) de manière dose-dépendante *in vitro* et a démontré une solubilité aqueuse pH-dépendante. À des concentrations pertinentes sur le plan thérapeutique, le fruquintinib n'est pas un inhibiteur de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, du transporteur d'anions organiques (OAT)1, de l'OAT3, du transporteur de cations organiques (OCT)2, de la protéine d'extrusion multidrogue et toxine (MATE)1, ou de la MATE2-K.

Élimination

Chez des patients atteints de tumeurs solides avancées, la clairance apparente (CL/F) du fruquintinib est de 14,8 mL/min à l'état d'équilibre après une prise quotidienne. La demi-vie d'élimination moyenne du fruquintinib est d'environ 42 heures.

Après l'administration d'une dose unique de 5 mg de fruquintinib radiomarqué à des sujets sains, environ 60 % de la dose a été retrouvée dans les urines (0,5 % de la dose de fruquintinib sous forme inchangée) et 30 % de la dose a été retrouvée dans les fèces (5 % de la dose de fruquintinib sous forme inchangée).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Sur la base des analyses pharmacocinétiques de population, une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [ClCr] comprise entre 30 et 89 mL/min) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fruquintinib. Dans une étude pharmacocinétique, l'ASC_{0-inf} et la C_{max} du fruquintinib non lié étaient comparables chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr 30 – 59 mL/min, N = 8) ou sévère (ClCr 15 – 29 mL/min, N = 8) par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 mL/min, N = 8).

Insuffisance hépatique

Sur la base d'analyses pharmacocinétiques de population, aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du fruquintinib entre les patients présentant une

fonction hépatique normale et ceux présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq$ LSN avec un taux d'ASAT supérieur à la LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN quel que soit le taux d'ASAT). Sur la base d'une étude pharmacocinétique dédiée à l'insuffisance hépatique, après l'administration d'une dose orale unique de 2 mg de fruquintinib, aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau de l'ASC du fruquintinib normalisée en fonction de la dose entre les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B selon le score de Child Pugh) et les sujets ayant une fonction hépatique normale.

Âge, poids corporel, sexe ou origine ethnique

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge (18 à 82 ans), le poids corporel (48 à 108 kg), le sexe ou l'origine ethnique n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fruquintinib.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec le fruquintinib chez des patients âgés de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité par administration répétée et de toxicité pour la reproduction ont mis en évidence une toxicité du fruquintinib à des concentrations plasmatiques moyennes inférieures aux concentrations thérapeutiques attendues chez l'homme.

Toxicité par administration répétée

Dans des études de toxicité par administration répétée chez l'animal, des effets ont été identifiés sur les principaux organes cibles au niveau du tractus gastro-intestinal, du système hépatobiliaire, du système immunitaire, du système squelettique (fémur et dents), des reins, du système hématopoïétique et de la glande surrénale ; ces effets semblent liés à la pharmacologie de l'inhibition du VEGFR et/ou à l'interruption de la voie de signalisation du VEGF. Tous les effets étaient réversibles après 4 semaines sans traitement, à l'exception de ceux concernant le système squelettique (dents cassées/perdus).

Altération de la fertilité

L'étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce chez le rat a révélé une diminution des indices de reproduction des mâles et des femelles à des expositions d'environ 3,2 et 0,8 fois supérieures à l'ASC humaine, respectivement. Des augmentations dose-dépendantes des pertes pré-implantatoires ont été observées dans la même étude.

Toxicité pour la reproduction

Une étude du développement embryo-fœtal chez le rat a révélé des effets embryotoxiques et tératogènes à des niveaux d'exposition subcliniques en l'absence de toxicité excessive chez la mère, ces effets consistant en des malformations externes, viscérales et squelettiques du fœtus. Les malformations touchaient principalement la tête, la queue, la langue, les vaisseaux sanguins, le cœur, le thymus et le squelette en développement (notamment les vertèbres).

Génotoxicité

Aucun signe de génotoxicité n'a été observé dans les études *in vitro* et *in vivo*.

Cancérogenèse

Le fruquintinib n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Amidon de maïs
Cellulose microcristalline (E460)
Talc (E553b)

Enveloppe de la gélule (gélules de 1 mg uniquement)

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Tartrazine (E102)
Jaune soleil FCF (E110)

Enveloppe de la gélule (gélules de 5 mg uniquement)

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Rouge allura AC (E129)
Bleu brillant FCF (E133)

Encre d'impression

Gomme laque (E904)
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'une fermeture en polypropylène (PP) avec sécurité enfant et une cartouche dessiccante en PEHD contenant du gel de silice. La cartouche dessiccante doit être conservée à l'intérieur du flacon.

Chaque flacon contient 21 gélules. Chaque flacon est emballé dans un carton.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 20 juin 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE DE GÉLULES DE 1 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FRUZAQLA 1 mg gélules
fruquintinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 1 mg de fruquintinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient de la tartrazine (E102) et du jaune soleil FCF (E110).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

21 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Ne pas retirer le dessiccant du flacon.
Ne pas avaler le dessiccant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1827/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

FRUZAQLA 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON DE GÉLULES DE 1 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FRUZAQLA 1 mg gélules
fruquintinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 1 mg de fruquintinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient de la tartrazine (E102) et du jaune soleil FCF (E110).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

21 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Ne pas retirer le dessiccant du flacon.
Ne pas avaler le dessiccant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1827/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE DE GÉLULES DE 5 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FRUZAQLA 5 mg gélules
fruquintinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 5 mg de fruquintinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du rouge allura AC (E129).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

21 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Ne pas retirer le dessiccant du flacon.
Ne pas avaler le dessiccant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1827/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

FRUZAQLA 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON DE GÉLULES DE 5 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FRUZAQLA 5 mg gélules
fruquintinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 5 mg de fruquintinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du rouge allura AC (E129).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

21 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas retirer le dessiccant du flacon.
Ne pas avaler le dessiccant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1827/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

FRUZAQLA 1 mg gélules FRUZAQLA 5 mg gélules fruquintinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que FRUZAQLA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre FRUZAQLA
3. Comment prendre FRUZAQLA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver FRUZAQLA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que FRUZAQLA et dans quels cas est-il utilisé

FRUZAQLA contient la substance active fruquintinib, un type de médicament anticancéreux appelé inhibiteur de kinase.

FRUZAQLA est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un cancer du côlon ou du rectum (cancer colorectal) qui s'est propagé à d'autres parties du corps (métastatique). Il est utilisé lorsque les autres traitements n'ont pas été efficaces ou lorsque les autres traitements ne vous conviennent pas.

Comment agit FRUZAQLA

Les cellules cancéreuses ont besoin de nouveaux vaisseaux sanguins pour se développer. FRUZAQLA empêche les tumeurs de fabriquer de nouveaux vaisseaux sanguins, ce qui ralentit la croissance et la propagation du cancer.

En cas de questions concernant le mode d'action de ce médicament ou la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, veuillez-vous adresser à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre FRUZAQLA

Ne prenez jamais FRUZAQLA

- si vous êtes allergique au fruquintinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre FRUZAQLA ou à tout moment pendant le traitement si vous présentez l'un des troubles suivants :

- **Pression artérielle élevée.** Votre médecin doit vérifier que votre pression artérielle est contrôlée avant que vous ne commenciez votre traitement par ce médicament et au cours du traitement.
- Tout **problème de saignement**. Informez votre médecin si vous avez ou avez déjà eu des problèmes de saignement ou si vous prenez de la warfarine, de l'acénocoumarol ou d'autres médicaments pour fluidifier le sang (médicaments visant à éviter la formation de caillots sanguins).
- **Problèmes sévères au niveau de l'estomac et de l'intestin** causés par un trou dans la paroi de l'intestin (appelés perforation gastro-intestinale). Si vous avez des problèmes sévères au niveau de l'estomac et de l'intestin, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- **Problèmes rénaux** (révélés par la présence de protéines dans les urines).
- Tout **problème de peau**, qui peut inclure rougeur, douleur, gonflement ou cloques sur la paume des mains ou la plante des pieds.
- **Maux de tête sévères et persistants, troubles visuels, convulsions ou altération de l'état mental** récents (telle que confusion, perte de mémoire ou désorientation). Si vous ou un proche remarquez l'un de ces changements, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Présence d'une plaie non cicatrisée ou si vous avez récemment subi ou allez subir une intervention chirurgicale. FRUZAQLA peut affecter la **cicatrisation des plaies**.
- **Problèmes de caillots sanguins** récents dans les veines et les artères (types de vaisseaux sanguins), notamment un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, une embolie ou une thrombose.

Votre médecin peut vous donner d'autres médicaments pour éviter des complications plus sévères et diminuer vos symptômes. Votre médecin peut retarder l'administration de la dose suivante de FRUZAQLA ou arrêter votre traitement par FRUZAQLA.

Enfants et adolescents

FRUZAQLA n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants et les adolescents pour le traitement du cancer du côlon ou du rectum qui s'est propagé à d'autres parties du corps.

Autres médicaments et FRUZAQLA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections, comme la rifampicine.

Grossesse

FRUZAQLA n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Compte tenu de son mode d'action, FRUZAQLA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si cela est clairement nécessaire, car il pourrait avoir des effets délétères chez le bébé à naître. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels liés à la prise de ce médicament pendant la grossesse.

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose de FRUZAQLA. Adressez-vous à votre médecin pour connaître la contraception la plus appropriée pour vous.

Allaitement

Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter, informez-en votre médecin. On ne sait pas si FRUZAQLA passe dans le lait maternel et un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ce médicament et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose de FRUZAQLA. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant cette période.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

FRUZAQLA a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous pouvez ressentir de la fatigue après avoir pris FRUZAQLA. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous présentez des symptômes qui affectent votre concentration et votre aptitude à réagir.

FRUZAQLA contient

Les gélules de FRUZAQLA 1 mg contiennent de la tartrazine (E102) et du jaune soleil FCF (E110). Il s'agit de colorants susceptibles de provoquer des réactions allergiques.

Les gélules de FRUZAQLA 5 mg contiennent du rouge allura AC (E129). Il s'agit d'un colorant susceptible de provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre FRUZAQLA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Dose recommandée

La dose recommandée est de 5 milligrammes (mg), à prendre une fois par jour approximativement à la même heure chaque jour, pendant 21 jours, suivis de 7 jours d'interruption (sans médicament). Il s'agit d'un cycle de traitement.

En fonction de votre réponse au traitement et des effets indésirables éventuels, votre médecin peut vous demander de passer à une dose plus faible ou d'arrêter temporairement ou définitivement le traitement.

Comment prendre FRUZAQLA

- FRUZAQLA peut être pris au cours ou en dehors des repas.
- La gélule doit être avalée entière avec de l'eau ou une autre boisson.
- La gélule ne doit pas être mâchée, dissoute, ni ouverte, car on ne connaît pas les effets potentiels de l'ingestion de gélules non entières.
- Si vous avez ou pensez avoir des difficultés à avaler les gélules entières, parlez-en à votre médecin avant de commencer le traitement.

Combien de temps prendre FRUZAQLA

Votre médecin vous examinera régulièrement. Vous continuerez normalement à prendre FRUZAQLA tant qu'il sera efficace et que les effets indésirables que vous présentez seront acceptables.

Si vous avez pris plus de FRUZAQLA que vous n'auriez dû

Informez immédiatement votre médecin si vous avez pris une dose supérieure à la dose prescrite. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux et votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre FRUZAQLA.

Si vous oubliez de prendre FRUZAQLA

Si la dose suivante doit être prise dans moins de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante comme prévu.

Si la dose suivante doit être prise dans plus de 12 heures, prenez la dose oubliée, puis la dose suivante comme prévu.

Si vous vomissez après avoir pris FRUZAQLA, ne prenez pas de gélule de remplacement. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Avant d'arrêter le traitement par FRUZAQLA

N'arrêtez pas de prendre le médicament, sauf si votre médecin vous demande de l'arrêter. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent apparaître avec ce médicament :

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez les effets indésirables graves suivants :

Pression artérielle élevée

Informez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants :

- maux de tête sévères ;
- étourdissement ou sensation vertigineuse ;
- confusion ;
- douleur thoracique intense.

Saignement

FRUZAQLA peut provoquer des saignements sévères dans le système digestif, notamment dans l'estomac, la gorge, le rectum ou l'intestin. Consultez immédiatement un médecin si vous présentez les symptômes suivants :

- présence de sang dans les selles ou selles noires ;
- présence de sang dans les urines ;
- douleur à l'estomac ;
- présence de sang dans les expectorations en toussant/vomissements de sang.

Problèmes sévères au niveau de l'estomac et de l'intestin causés par une perforation gastro-intestinale

Le traitement par FRUZAQLA peut entraîner une perforation gastro-intestinale.

Consultez immédiatement un médecin si vous présentez les symptômes suivants :

- présence de sang dans les expectorations en toussant ;
- douleur sévère à l'estomac (douleur abdominale) ou douleur à l'estomac qui ne disparaît pas ;
- selles rouges ou noires.

Gonflement réversible du cerveau (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible)

Consultez d'urgence un médecin et appelez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants :

- maux de tête ;
- confusion ;
- convulsions ;
- modifications de la vision.

Autres effets indésirables

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- une réduction du nombre de plaquettes sanguines (cellules qui aident le sang à coaguler) dans les analyses de sang (thrombopénie), ce qui peut entraîner une tendance aux ecchymoses ou saignements ;
- activité réduite de la glande thyroïde (hypothyroïdie), ce qui peut entraîner fatigue, prise de poids, signes cutanés et modifications des cheveux et des poils ;
- perte de poids et diminution de l'appétit (anorexie) ;
- pression artérielle élevée (hypertension) ;
- modification de la voix ou enrouement (dysphonie) ;
- selles fréquentes ou molles (diarrhée) ;
- bouche douloureuse ou sèche, plaies buccales ou ulcères (stomatite) ;
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans les analyses de sang, y compris de l'aspartate aminotransférase et de l'alanine aminotransférase ;
- augmentation des taux de bilirubine dans le sang (anomalie du bilan hépatique) ;
- rougeur, douleur, ampoules et gonflement de la paume des mains ou de la plante des pieds (érythrodysesthésie palmo-plantaire) ;
- douleurs osseuses, musculaires, thoraciques ou cervicales (gêne musculosquelettique) ;
- douleurs articulaires (arthralgie) ;
- présence de protéines dans les urines (protéinurie) ;
- faiblesse, manque de force et d'énergie, fatigue excessive (asthénie/fatigue).

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infection des poumons (pneumonie) ;
- infection du nez et de la gorge (infection des voies aériennes supérieures) ;
- infection bactérienne ;
- une réduction du nombre de globules blancs dans les analyses de sang (leucopénie), ce qui peut augmenter le risque d'infection ;
- une réduction du nombre de neutrophiles (un type de globules blancs) dans les analyses de sang (neutropénie), ce qui peut augmenter le risque d'infection ;
- faible taux de potassium dans les analyses de sang (hypokaliémie) ;
- saignement de nez (épistaxis) ;
- douleur dans la gorge ;
- saignement dans le système digestif comme l'estomac, le rectum ou l'intestin (hémorragie gastro-intestinale) ;
- trou dans l'estomac (perforation gastro-intestinale) ;
- augmentation des taux d'enzymes pancréatiques dans les analyses de sang (qui peut être un signe de problèmes au pancréas) ;
- maux de dents, de gencives ou de lèvres (douleurs buccales) ;
- éruption cutanée ;
- plaies buccales (inflammation muqueuse).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- gonflement réversible du cerveau (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible) ;
- douleur au niveau de l'estomac, nausée, vomissements et fièvre, qui peuvent être des symptômes d'une inflammation du pancréas (pancréatite) ;
- douleur intense dans la région supérieure droite ou centrale de l'abdomen, nausée et vomissements, qui peuvent être des symptômes d'une inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite) ;
- retard de cicatrisation des plaies.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- douleur soudaine et intense à l'abdomen, à la poitrine ou au dos, qui peut être le symptôme d'une déchirure de la paroi aortique (dissection aortique).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver FRUZAQLA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger le contenu de l'humidité.
Conserver le flacon soigneusement fermé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations**Ce que contient FRUZAQLA****FRUZAQLA 1 mg gélules**

- La substance active est le fruquintinib. Chaque gélule contient 1 mg de fruquintinib.
- Les autres composants sont :
 - Contenu de la gélule : amidon de maïs, cellulose microcristalline (E460), talc (E553b)
 - Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), tartrazine (E102), jaune soleil FCF (E110)
 - Encre d'impression : gomme laque (E904), propylène glycol (E1520), hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E172).

FRUZAQLA 5 mg gélules

- La substance active est le fruquintinib. Chaque gélule contient 5 mg de fruquintinib.
- Les autres composants sont :
 - Contenu de la gélule : amidon de maïs, cellulose microcristalline (E460), talc (E553b)
 - Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), rouge allura AC (E129), bleu brillant FCF (E133)
 - Encre d'impression : gomme laque (E904), propylène glycol (E1520), hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E172).

Comment se présente FRUZAQLA et contenu de l'emballage extérieur

FRUZAQLA 1 mg gélules (longueur approximative de 16 mm) sont blanches avec une coiffe jaune portant la mention « HM013 » au-dessus de « 1 mg ».

FRUZAQLA 5 mg gélules (longueur approximative de 19 mm) sont blanches avec une coiffe rouge portant la mention « HM013 » au-dessus de « 5mg ».

Chaque flacon contient 21 gélules et un dessiccant. Le dessiccant est un matériau qui absorbe l'humidité et qui est placé dans un petit récipient pour protéger les gélules de l'humidité.

Conserver le dessiccant dans le flacon. Ne pas avaler le dessiccant.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800

Lietuva

Takeda, UAB
Tél.: +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.
Tél.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tél: +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.
Tél: +43 (0) 800-20 80 50

medinfoEMA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.

Tél: +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.

Tél: +385 1 377 88 96

medinfoEMA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd

Tél: 1800 937 970

medinfoEMA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.

Tél: +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

medinfoEMA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.

Tél.: +48223062447

medinfoEMA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.

Tél: + 351 21 120 1457

medinfoEMA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tél: +40 21 335 03 91

medinfoEMA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.

Tél: + 386 (0) 59 082 480

medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tél: +421 (2) 20 602 600

medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy

Puh/Tél.: 0800 774 051

medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tél: 020 795 079

medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>