VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

FRUZAQLA 1 mg hörð hylki
FRUZAQLA 5 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

FRUZAQLA 1 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 1 mg fruquintinib.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 1 mg hart hylki inniheldur 0,0247 mg af tartrasíni (E102) og 0,0004 mg af litarefninu sólsetursgult FCF (E110).

FRUZAQLA 5 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg fruquintinib.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 5 mg hart hylki inniheldur 0,1829 mg af litarefninu allúrarautt AC (E129).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

FRUZAQLA 1 mg hörð hylki

Ógegnsætt hart gelatínhylki, stærð 3 (u.þ.b. 16 mm á lengd), með gulu loki og hvítum bol með áletruninni „HM013“ yfir „1mg“ með svörtu bleki.

FRUZAQLA 5 mg hörð hylki

Ógegnsætt hart gelatínhylki, stærð 1 (u.þ.b. 19 mm á lengd), með rauðu loki og hvítum bol með áletruninni „HM013“ yfir „5mg“ með svörtu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

FRUZAQLA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í ristli og endaþarmi með meinvörpum sem hafa áður fengið tiltækar hefðbundnar meðferðir þar á meðal krabbameinslyfjameðferð með flúorópyrimidíni, oxaliplatínu og irinotekani, VEGF-hemla og EGFR-hemla og þar sem sjúkdómur hefur versnað eða óþol fyrir annaðhvort triflúridíni-tipiracili eða regorafenibi er til staðar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinsmeðferðar skal hefja gjöf FRUZAQLA.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af fruquintinib er 5 mg (eitt 5 mg hylki) einu sinni dag á u.þ.b. sama tíma í 21 dag í röð, fylgt eftir með 7 daga hvíldartímabili til að ljúka 28 daga meðferðarlotu.

Lengd meðferðar

Halda skal meðferð með fruquintinibi áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða óviðunandi eiturverkanir koma fram.

Skammtar sem gleymast eða uppköst

Ef gleymist að taka skammt í styttri tíma en 12 klukkustundir skal taka skammtinn og taka næsta skammt samkvæmt áætlun.

Ef gleymist að taka skammt í lengri tíma en 12 klukkustundir skal sleppa að taka skammtinn og taka næsta skammt samkvæmt áætlun.

Ef sjúklingur kastar upp eftir töku skammts á hann ekki að taka skammtinn aftur sama dag heldur halda áfram að taka venjulegan ávísaðan skammt næsta dag.

Skammtaaðlaganir vegna aukaverkana

Aðlaga skal skammta út frá öryggi og þoli. Hætta skal meðferð með fruquintinibi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem þola ekki 3 mg skammt einu sinni á dag. Ráðlagða skammtaminnkunaráætlun vegna aukaverkana er að finna í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlögð skammtaminnkunaráætlun fyrir FRUZAQLA

Skammtaminnkunaráætlun	**Skammtur og áætlun**	**Fjöldi og styrkleiki hylkja**
Fyrsta skammtaminnkun	4 mg einu sinni á dag	Fjögur 1 mg hylki einu sinni á dag
Önnur skammtaminnkun	3 mg einu sinni á dag	Þrjú 1 mg hylki einu sinni á dag

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana er að finna í töflu 2.

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir FRUZAQLA vegna aukaverkana

Aukaverkun	**Alvarleiki**[1]	**Skammtabreyting**
Háþrýstingur	3. stig	• Gera hlé á meðferð ef 3. stigs háþrýstingur heldur áfram þrátt fyrir að meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sé hafin eða skömmtum hennar breytt. • Ef háþrýstingur gengur til baka að 1. stigi eða upphafsgildi skal halda meðferð áfram samkvæmt töflu 1. Ef sjúklingurinn er enn með 3. stigs háþrýsting eftir að hafa tekið 3 mg daglega skal hætta meðferð fyrir fullt og allt.
	4. stig	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.

Blæðingar	2. stig	• Gera hlé á meðferð þar til blæðing gengur til baka að fullu eða að 1. stigi. • Halda meðferð áfram með minnkuðum skammti samkvæmt töflu 1. Ef sjúklingur er enn með 2. stigs blæðingar eftir að hafa tekið 3 mg daglega skal hætta meðferð fyrir fullt og allt.
	≥3. stig	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.
Próteinmiga	≥2 g/24 klukkustundir	• Gera hlé á meðferð þar til próteinmiga gengur að fullu til baka eða er <1 g/24 klukkustundir (1. stigs). • Halda meðferð áfram með minnkuðum skammti samkvæmt töflu 1. Ef sjúklingur er enn með próteinmigu sem er ≥ 2 g / 24 klst. eftir að hafa tekið 3 mg daglega skal hætta meðferð fyrir fullt og allt. Hætta meðferð fyrir fullt og allt ef nýrungaheilkenni kemur fram.
Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum	2. eða 3. stigs óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum	• Gera hlé á meðferð þar til óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum ganga til baka að 1. stigi eða upphafsgildi. • Halda meðferð áfram með minnkuðum skammti samkvæmt töflu 1. Ef sjúklingur fær enn 2. sigs eða 3. stigs óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum eftir að hafa tekið 3 mg daglega skal hætta meðferð fyrir fullt og allt.
	≥2. stigs aukning (>3 x ULN) á annaðhvort alanín amínótransferasa (ALAT) eða aspartat amínótransferasa (ASAT) ásamt aukningu á heildarbilirúbíni >2 x ULN (án þess að gallteppa sé til staðar); 4. stigs óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.

Handa- og fótaheilkenni	2. stig	• Gefa stuðningsmeðferð • Gera hlé á meðferð þar til handa- og fótaheileinkenni ganga til baka að 1. stigi eða upphafsgildi. • Halda meðferð áfram með sömu skammtastærð.
	3. stig	• Gefa stuðningsmeðferð • Gera hlé á meðferð þar til handa- og fótaheileinkenni ganga til baka að 1. stigi eða upphafsgildi. • Halda meðferð áfram með minnkuðum skammti samkvæmt töflu 1. Ef sjúklingur er enn með 3. stigs handa- og fótaheilkenni eftir að hafa tekið 3 mg daglega skal hætta meðferð fyrir fullt og allt.
Aðrar aukaverkanir	3. stig	• Gera hlé á meðferð þar til viðbrögð ganga til baka að 1. stigi eða upphafsgildi. • Halda meðferð áfram með minnkuðum skammti samkvæmt töflu 1. Ef sjúklingur er enn með 3. stigs aðrar aukaverkanir eftir að hafa tekið 3 mg daglega skal hætta meðferð fyrir fullt og allt.
	4. stig	Hætta meðferð. Íhuga að halda meðferð áfram með minnkuðum skammti samkvæmt töflu 1 ef eiturverkanir ganga til baka að 1. stigi eða upphafsgildi og mögulegur ávinningur er meiri en áhættan.

[1]Stig samkvæmt sameiginlegum viðmiðum krabbameinsfélags um hugtök varðandi aukaverkanir, útg. 5.0 (NCI CTCAE v5).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta, í meðallagi skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Ekki er mælt með notkun FRUZAQLA hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi því engar rannsóknir liggja fyrir um notkun FRUZAQLA hjá þessum sjúklingahópi.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum 65 ára eða eldri.

Börn

Notkun FRUZAQLA á ekki við hjá börnum við ábendingunni krabbameini í ristli og endaþarmi með meinvörpum.

Lyfjagjöf

FRUZAQLA er ætlað til inntöku.

Taka má hylkin með eða án matar og þau skal gleypa í heilu lagi.

Ekki má tyggja hylkin, leysa þau upp eða opna þau vegna þess að möguleg áhrif af þessum breytingum eru óþekkt.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Háþrýstingur

Greint hefur verið frá háþrýstingi, þar á meðal bráðum háþrýstingi, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum sem eru þegar með háþrýsting og hafa viðunandi stjórn á honum með hefðbundnum læknismeðferðum áður en meðferð með fruquintinibi er hafin.

Hafa skal stjórn á háþrýstingi með blóðþrýstingslækkandi lyfjum og með því að aðlaga skammta fruquintinibs, ef nauðsynlegt er (sjá kafla 4.2). Hætta skal meðferð með fruquintinibi fyrir fullt og allt ef ekki er hægt að hafa stjórn á háþrýstingi með blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða hjá sjúklingum með bráðan háþrýsting.

Blæðingar

Greint hefur verið frá blæðingum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi, þar á meðal í meltingarvegi (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá alvarlegri og stundum banvænni blæðingu hjá sjúklingum eftir meðferð með fruquintinibi.

Fylgjast skal með blóð- og storknunargildum samkvæmt hefðbundnum læknisaðferðum hjá sjúklingum sem eru í hættu á blæðingum, einnig þeim sem fá meðferð með segavarnarlyfjum eða öðrum lyfjum teknum samhliða meðferð og sem auka hættu á blæðingum. Hætta skal meðferð með fruquintinibi fyrir fullt of allt ef fram kemur veruleg blæðing sem þarfnast tafarlausrar læknishjálpar (sjá kafla 4.2).

Rof í meltingarvegi

Greint hefur verið frá rofi í meltingarvegi, m.a. banvænum tilfellum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal reglulega með einkennum um rof í meltingarvegi meðan á meðferð með fruquintinibi stendur.

Hætta skal meðferð með fruquintinibi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá rof í meltingarvegi.

Próteinmiga

Tilfelli próteinmigu hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi.

Hafa skal eftirlit með próteinmigu áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð með fruquintinibi stendur í samræmi við hefðbundnar læknisaðferðir. Ef próteinmiga ≥2 g/24 klukkustundir greinist með prófstrimli í þvagi getur verið nauðsynlegt að gera hlé á skammtagjöf, aðlaga skammta eða hætta

meðferð. Hætta skal meðferð með fruquintinibi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá nýrungaheilkenni (sjá kafla 4.2).

Handa- og fótaheilkenni

Handa- og fótaheilkenni er algengasta aukaverkunin í húð sem tilkynnt er um (sjá kafla 4.8).

Ef ≥2. stigs húðviðbrögð greinast getur verið nauðsynlegt að gera hlé á skammtagjöf, aðlaga skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Greint hefur verið frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome) hjá 1 sjúklingi (0,1%) sem fékk meðferð með fruquintinibi í klínískum rannsóknum (sjá einnig kafla 4.8). Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni er sjaldgæfur taugakvilli sem getur komið fram með einkennum eins og höfuðverk, krömpum, svefnhöfgi, ringlun, breytingum á andlegu ástandi, blindu og öðrum sjóntruflunum eða truflunum á taugastarfsemi, með eða án háþrýstings. Heilamyndataka er nauðsynleg til að staðfesta greiningu á afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni, helst með segulómun. Hjá sjúklingum með einkenni afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis er mælt með að hætta meðferð með fruquintinibi, hafa stjórn á háþrýstingi og veita stuðningsmeðferðir við öðrum einkennum.

Vandamál með sáragræðslu

Greint hefur verið frá vandamálum með sáragræðslu hjá 1 sjúklingi (0,1%) sem fékk meðferð með fruquintinibi í klínískum rannsóknum.

Mælt er með að hætta notkun fruquintinibs hjá sjúklingum sem þurfa að fara í skurðaðgerð í að minnsta kosti 2 vikur fyrir aðgerðina. Hefja skal meðferð með fruquintinibi aftur ekki fyrr en 2 vikum eftir skurðaðgerð byggt á klínísku mati þegar viðunandi sáragræðsla hefur orðið.

Segarek í slag- og bláæðum

Mælt er með að forðast að hefja meðferð með fruquintinibi hjá sjúklingum með sögu um segarek (þar með talið djúpbláæðarstorku og lungnarek) á síðastliðnum 6 mánuðum eða ef þeir hafa sögu um slag og/eða skammvinnt blóðþurrðarkast á síðastliðnum 12 mánuðum. Hætta skal meðferð með fruquintinibi tafarlaust ef grunur leikur á segareki í slagæð.

Hjálparefni

Fruquintinib 1 mg hylki innihalda tartrasín (E102) og sólsetursgult FCF (E110) sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

Fruquintinib 5 mg hylki innihalda allúrarautt AC (E129) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf fruquintinibs

CYP3A virkjar

Samhliðagjöf fruquintinibs með 600 mg af rifampisíni (öflugum CYP3A virkja) einu sinni á dag lækkaði AUC_{inf} fruquintinibs um 65% og lækkaði C_{max} um 12%. Forðast skal að nota fruquintinib samhliða öflugum og meðalöflugum CYP3A virkjum.

CYP3A hemlar

Samhliðagjöf fruquintinibs með 200 mg af itrakónasóli (öflugum CYP3A hemli) tvisvar á dag leiddi ekki til klínískt marktækra breytinga á AUC og C_{max} fruquintinibs. Ekki er þörf á að aðlaga skammta fruquintinibs við samhliðagjöf með CYP3A hemlum.

Lyf sem draga úr magasýru

Samhliðagjöf fruquintinibs með rabeprasóli (prótonupumpuhemli) 40 mg einu sinni á dag leiddi ekki til klínískt marktækra breytinga á AUC fruquintinibs. Ekki er þörf á að aðlaga skammta fruquintinibs við samhliðagjöf með lyfjum sem draga úr magasýru.

Áhrif fruquintinibs á lyfjahvörf annarra lyfja

Lyf sem eru hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp)

Samhliðagjöf með stökum 150 mg skammti af dabigatran etexílati (hvarfefni P-gp) og stökum skammti af fruquintinibi 5 mg lækkaði AUC dabigatrans um 9%. Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta P-gp hvarfefna við samhliðanotkun með fruquintinibi.

Lyf sem eru hvarfefni BCRP (breast cancer resistance protein)

Samhliðagjöf með stökum 10 mg skammti af rosuvastatíni (hvarfefni BCRP) og stökum 5 mg skammti af fruquintinibi lækkaði AUC rosuvastatíns um 19%. Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta BCRP hvarfefna við samhliðanotkun með fruquintinibi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir kvenna

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 2 vikur eftir inntöku síðasta skammtsins af fruquintinibi.

Meðganga

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun fruquintinibs hjá þunguðum konum.

Vegna verkunarháttar fruquintinibs getur það mögulega valdið fósturskaða. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun, þ.m.t. vanskapanir (sjá kafla 5.3). Ekki má nota FRUZAQLA á meðgöngu nema meðferð með fruquintinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Ef fruquintinib er notað á meðgöngu eða ef sjúklingurinn verður þungaður meðan á meðferð stendur verður að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki hefur verið sýnt fram á öruggi við notkun fruquintinibs meðan á brjóstagjöf stendur. Ekki er þekkt hvort fruquintinib og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Engar upplýsingar liggja fyrir úr dýrarannsóknum um útskilnað fruquintinibs í móðurmjólk dýra. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn á brjósti.

Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og í 2 vikur eftir inntöku síðasta skammts.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif fruquintinibs á frjósemi manna. Niðurstöður úr dýrarannsóknum benda til þess að fruquintinib gæti skert frjósemi hjá körlum og konum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fruquintinib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þreyta getur komið fram eftir gjöf fruquintinibs (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar eru háþrýstingur (49,3%), lystarleysi (35,6%), próteinmiga (35,5%), handa- og fótaheilkenni (34,6%), vanstarfsemi skjaldkirtils (32,4%), raddtruflanir (28,6%), niðurgangur (26,3%) og þróttleysi (24,5%).

Algengustu ≥3. stigs aukaverkanirnar eru háþrýstingur (19,1%) og handa- og fótaheilkenni (8,3%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar eru blæðingar í meltingarvegi (1,5%), lungnabólga (1,5%), háþrýstingur (1,5%) og rof í meltingarvegi (1,3%).

Hætta þurfti meðferð vegna aukaverkana í 7,6% tilfella. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt var próteinmiga (1,6%).

Minnka þurfti skammta vegna aukaverkana í 20,5% tilfella. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til skammtaminnkunar eru handa- og fótaheilkenni (6,4%), háþrýstingur (3,7%) og próteinmiga (3,4%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er byggð á samanlögðum upplýsingum úr klínískum rannsóknum á 911 sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð við krabbameini í ristli og endaþarmi með meinvörpum. Sjúklingar fengu að minnsta kosti 1 skammt (5 mg) af fruquintinib einlyfjameðferð (5 mg einu sinni á dag í 3 vikur með hléi í 1 viku eftir það) í 3,68 mánuði að miðgildi.

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða sem voru tilkynntar eftir markaðssetningu fruquintinibs eru taldar upp í töflu 3 samkvæmt flokkun MedDRA eftir líffærum og samkvæmt tíðni. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar taldar upp í röð minnkandi tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum sem var aflað eftir markaðssetningu lyfsins). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með krabbamein í ristli og endaþarmi með meinvörpum sem fengu meðferð með fruquintinibi (N = 911)

Flokkun eftir líffærum	**Tíðniflokkur**	**Aukaverkanir Öll stig**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Lungnabólga Sýking í efri hluta öndunarvegar[1] Bakteríusýkingar[2]
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðflagnafæð[3]
	Algengar	Hvítfrumnafæð[4] Daufkyrningafæð[5]

Flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkur	Aukaverkanir Öll stig
Innkirtlar	Mjög algengar	Vanstarfsemi skjaldkirtils[6]
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Lystarleysi[7]
	Algengar	Blóðkalíumlækkun
Taugakerfi	Sjaldgæfar	Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni*
Æðar	Mjög algengar	Háþrýstingur[8]
	Tíðni ekki þekkt	Ósæðarflysjun†
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Raddtruflanir[9]
	Algengar	Blóðnasir Verkur í hálsi[10]
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur Munnbólga[11]
	Algengar	Blæðingar í meltingarvegi[12] Rof í meltingarvegi[13] Hækkuð gildi brisensíma[14] Verkur í munni[15]
	Sjaldgæfar	Brisbólga[16]
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkun aspartat amínótransferasa Hækkun heildarbilirúbíns[17] Hækkun alanín amínótransferasa
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga[18]
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Handa- og fótaheilkenni
	Algengar	Útbrot[19]
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkir[20] Liðverkir
Nýru og þvagfæri	Mjög algengar	Próteinmiga[21]
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þróttleysi Þreyta
	Algengar	Bólga í slímhúð
	Sjaldgæfar	Vandamál með sáragræðslu*, [22]

Upplýsingar um öryggi byggjast á öllum sjúklingum með krabbamein í ristli og endaþarmi með meinvörpum sem fengu að minnsta kosti 1 skammt (5 mg) af fruquintinib einlyfjameðferð (5 mg einu sinni á dag í 3 vikur með hléi í 1 viku eftir það) í eftirfarandi samanlögðum rannsóknum: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/ FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 ásamt opnu japönsku þýðisrannsókninni á öryggi lyfsins; 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3; 2015-013-00US1.
*Greint frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins.
†Greint frá eftir markaðsetningu lyfsins.
Eftirfarandi fræðiorð lýsa hópi tengdra tilfella sem lýsa sjúkdómskvilla frekar en stöku tilfelli:
[1]Sýking í efri hluta öndunarvegar felur í sér nefkoksbólgu, kokbólgu, sýkingu í efri hluta öndunarvegar
[2]Bakteríusýkingar fela í sér einkennalausa bakteríumigu, bakteríusýkingu, bakteríumigu, húðbeðsbólgu, ristilbólgu af völdum Clostridium, sýkingu af völdum Clostridium, blóðsýkingu af völdum enteróbakter, þvagfærasýkingu af völdum saurbaktería, hárslíðursbólgu, blóðkýli, naglgerðisbólgu, keðjukokkakokbólgu, keðjukokkablóðdreyra, þvagfærasýkingu af völdum baktería, þvagfærasýkingu af völdum klasakokka
[3]Blóðflagnafæð felur í sér fækkun blóðflagna, blóðflagnafæð
[4]Hvítfrumnafæð felur í sér hvítfrumnafæð, fækkun hvítra blóðfrumna
[5]Daufkyrningafæð felur í sér daufkyrningafæð, fækkun daufkyrninga
[6]Vanstarfsemi skjaldkirtils felur í sér hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns, vanstarfsemi skjaldkirtils
[7]Lystarleysi felur í sér minnkaða matarlyst, þyngdartap

[8]Háþrýstingur felur í sér hækkaðan þanbilsþrýsting, hækkaðan blóðþrýsting, þanbilsháþrýsting, háþrýsting, bráðan háþrýsting
[9]Raddtruflanir fela í sér raddleysi, raddtruflanir
[10]Verkur í hálsi felur í sér óþægindi í barkakýli, verk í barkakýli, óþægindi í munni og koki, verk í munni og koki
[11]Munnbólga felur í sér munnangurssár, sár í tannholdi, munnangur, munnbólgu, sár á tungu
[12]Blæðingar í meltingarvegi fela í sér blæðingar við endaþarm, samgötunarblæðingar, magablæðingar, blæðingar í meltingarvegi, blóð í hægðum, blæðingar úr gyllinæð, blæðingar úr þörmum, blæðingar úr neðri hluta meltingarvegar, blæðing úr endaþarmi, blæðingar úr efri hluta meltingarvegar
[13]Rof í meltingarvegi felur í sér rof í maga, magasársrof, rof í meltingarvegi, rof í þörmum, rof í digurgirni, rof í endaþarmi, rof í smágirni
[14]Hækkuð gildi brisensíma fela í sér hækkuð gildi amýlasa, hækkuð gildi lípasa
[15]Verkur í munni felur í sér verk í tannholdi, verk í munni, tannpínu
[16]Brisbólga felur í sér brisbólgu, bráða brisbólgu
[17]Hækkun heildarbilirúbíns felur í sér hækkun tengds bilirúbíns, hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun ótengds bilirúbíns í blóði, gallrauðadreyra, gulu, gallteppugulu
[18]Gallblöðrubólga felur í sér gallblöðrubólgu, bráðagallblöðrubólgu, gallblöðrubólgu af völdum sýkingar
[19]Útbrot fela í sér útbrot, útbrot með roða, blettaútbrot, dröfnuörðuútbrot, bóluútbrot, útbrot með kláða
[20]Stoðkerfisverkir fela í sér beinverki, vöðvakrampa, brjóstverk í stoðkerfi, stoðkerfisverki, verki í hálsi, verki í útlimum
[21]Próteinmiga felur í sér albúmínmigu, próteinmigu
[22]Vandamál með sáragræðslu fela í sér vandamál með græðslu, sáraopnun

Lýsing á völdum aukaverkunum

Upplýsingar um eftirfarandi valdar aukaverkanir koma frá sjúklingum sem fengu a.m.k. 1 skammt (5 mg) af fruquintinibi (5 mg einu sinni á dag í 3 vikur með hléi í 1 viku eftir það) í þremur slembiröðuðum rannsóknum með lyfleysu (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Leiðbeiningar um hvernig má stjórna þessum aukaverkunum má finna í kafla 4.4.

Háþrýstingur

Greint var frá háþrýstingi hjá 47,4% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib. Um það bil helmingur þessara tilfella kom fram á fyrstu 2 vikunum eftir upphaf meðferðar með fruquintinibi. Greint var frá ≥3. stigs tilfellum háþrýstings hjá 18,4% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib. Miðgildi tíma þar til einkenni komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi var 15 dagar (á bilinu 1 dagur til 7,6 mánuðir). Þrír sjúklingar (0,4%) sem fengu meðferð með fruquintinibi fengu bráðan háþrýsting. Í meirihluta tilfella bötnuðu einkennin eða gengu alveg til baka hjá 3,1% sjúklinga eftir að hlé var gert á skammtagjöf og hjá 3,7% sjúklinga eftir að skammtur var minnkaður. Háþrýstingur leiddi til þess að meðferð var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,5% sjúklinga.

Blæðingar

Greint var hjá blæðingum hjá 26,5% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib og hjá 14,6% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu. Flest tilfelli blæðinga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi voru væg eða í meðallagi alvarleg (nýgengi ≥3. stigs tilfella blæðinga var 2,0% í hópnum sem fékk fruquintinib). Miðgildi tíma þar til einkenni komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi var 23 dagar (á bilinu: 1 dagur til 9,8 mánuðir). Greint var frá banvænum tilfellum blæðinga hjá 0,5% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib. 1,2% blæðinga leiddu til þess að meðferð var hætt. Algengustu tilfelli blæðinga voru blæðingar í meltingarvegi (7%) og blóðnasir (5,6%). Algengustu tilfelli alvarlegra blæðinga sem greint var frá voru blæðingar í meltingarvegi, sem greint var frá hjá 1,5% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib og hjá 0,5% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu.

Rof í meltingarvegi

Greint var frá rofi í meltingarvegi hjá 1,5% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib. Greint var frá banvænum tilfellum um rof í meltingarvegi hjá 0,1% sjúklinga sem fengu meðferð með fruquintinibi. Algengustu tilfellin um rof í meltingarvegi voru rof í þörmum (0,8%). 1,0% tilfella um rof í meltingarvegi leiddu til þess að meðferð var hætt.

Próteinmiga

Greint var frá próteinmigu hjá 32,9% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib. Flest tilfelli próteinmigu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi voru væg eða í meðallagi alvarleg (nýgengi ≥3. stigs tilfella próteinmigu var 2,8% í hópnum sem fékk fruquintinib). Miðgildi tíma þar til einkenni komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi var 28 dagar (á bilinu 6 dagar til 1,3 ár). Í flestum tilfellum bötnuðu einkenni eða gengu alveg til baka eftir að hlé var gert á skammtagjöf eða skammtur minnkaður. Próteinmiga leiddi til þess að meðferð var hætt fyrir fullt og allt hjá 1,8% sjúklinga sem fengu meðferð með fruquintinibi.

Handa- og fótaheilkenni

Greint var frá handa- og fótaheilkenni hjá 32,7% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib. Nýgengi ≥3. stigs handa- og fótaheilkennis í hópnum sem fékk fruquintinib var 8,5%. Miðgildi tíma þar til einkenni komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi var 20 dagar (á bilinu 1 dagur til 7,4 mánuðir). Í meirihluta tilfella bötnuðu einkennin eða gengu alveg til baka hjá 6,4% sjúklinga eftir að hlé var gert á skammtagjöf og hjá 6,3% sjúklinga eftir að skammtur var minnkaður. Meðferð var hætt hjá 0,5% sjúklinga sem fengu handa- og fótaheilkenni.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Greint var frá einu tilfelli (0,1%) afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis (4. stig) hjá sjúklingum sem fengu fruquintinib sem einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum. Einnig hefur verið tilkynnt um afturkræft aftara heilakvillaheilkenni eftir markaðssetningu lyfsins. Öll tilfelli afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis bötnuðu eftir meðferð og eftir að meðferð var hætt.

Vanstarfsemi skjaldkirtils

Greint var frá vanstarfsemi skjaldkirtils hjá 31,5% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib. Nýgengi ≥3. stigs vanstarfsemi skjaldkirtils í hópnum sem fékk fruquintinib var lág (0,3%). Miðgildi tíma þar til einkenni komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi var 56 dagar (á bilinu 18 dagar til 1,4 ár). Engin tilfellana leiddu til þess að skammtur væri minnkaður eða meðferð hætt.

Sýkingar

Greint var frá sýkingum hjá 23,4% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib og 13,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Flestar sýkingar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi voru vægar eða í meðallagi alvarlegar (nýgengi ≥3. stigs sýkingar var 6% hjá hópnum sem fékk fruquintinib). Greint var frá alvarlegum sýkingum hjá 4,1% sjúklinga og greint var frá banvænum sýkingum hjá 1,0% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib. Nýgengi sýkinga sem leiddu til þess að meðferð var hætt var 0,9%. Algengasta viðbragð við sýkingu var sýking í efri hluta öndunarvegar (5,0%). Algengasta alvarlega sýkingin var lungnabólga (1,4%).

Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum

Greint var frá óeðlilegum niðurstöðum úr lifrarprófum hjá 36,4% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib og 23,5% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu. Flestar aukaverkanir í lifur og gallblöðru hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi voru vægar eða í meðallagi alvarlegar (nýgengi ≥3. stigs óeðlilegra niðurstaðna úr lifraprófum var 8,8% í hópnum sem fékk fruquintinib). Algengustu tilvikin tengd óeðlilegum niðurstöðum úr lifrarprófum voru hækkun ASAT (18,1%), hækkun heildarbilirúbíns (18,3%) og hækkun ALAT (15,5%). Miðgildi tíma þar til einkenni komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fruquintinibi var 28 dagar (á bilinu 4 dagar til 12 mánuðir). Greint var frá alvarlegum óeðlilegum niðurstöðum úr lifrarprófum hjá 2,3% sjúklinga og greint var frá banvænum tilfellum vegna óeðlilegra niðurstaðna úr lifrarprófum hjá 0,3% sjúklinga í hópnum sem fékk fruquintinib. Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum leiddu til að gert var hlé á skammtagjöf hjá 4,6% sjúklinga, skammtaminnkunar hjá 2,0% sjúklinga og að meðferð var hætt fyrir fullt og allt hjá 1,5% sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Stærsti skammtur fruquintinibs sem var rannsakaður í klínískum rannsóknum var 6 mg á dag. Áhrif ofskömmtunar fruquintinibs eru óþekkt og ekkert þekkt mótefni er til við ofskömmtun fruquintinibs. Ef ofskömmtun verður skal hætta gjöf fruquintinibs, veita almenna stuðningsmeðferð og fylgjast með sjúklingnum þar til klínískum stöðugleika er náð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, VEGFR-týrósínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EK04

Verkunarháttur og lyfhrif

Fruquintinib er sértækur týrósínkínasahemill í viðtökum fyrir æðaþelsvaxtarþátt (VEGFR) -1, -2, og -3 með æxlishemjandi áhrif vegna bælingar æðamyndunar í æxlum.

Raflífeðlisfræði hjartans

Engin lenging á leiðréttu QT-bili (QTc) (>10 millisekúndur) kom fram við ráðlagðan skammt af fruquintinibi. Greiningarlíkan á QT-bili (N = 205) sýndi ekki fram á tengsl á milli þéttni fruquintinibs í plasma og breytinga á QTc-bili frá upphafsgildi.

Verkun og öryggi

Mat var lagt á verkun og öryggi fruquintinibs ásamt bestu stuðningsmeðferð í slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (FRESCO-2) hjá sjúklingum með krabbamein í ristli og endaþarmi með meinvörpum sem höfðu áður fengið meðferð, m.a. með krabbameinslyfjameðferðum með oxaliplatíni eða irinotekani. Klínískri verkun fruquintinibs í FRESCO-2 rannsókninni er lýst hér á eftir.

FRESCO-2 rannsókn

Mat var lagt á klíníska verkun og öryggi fruquintinibs í alþjóðlegri, slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra, III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (FRESCO-2) á 691 sjúklingi með krabbamein í ristli og endaþarmi með meinvörpum sem hafði áður fengið meðferð með hefðbundnum samþykktum meðferðum, m.a. krabbameinslyfjameðferð með flúorópyrimidíni, oxaliplatíni og irinotekani, líffræðilega meðferð með VEGF-hemlum, meðferð með EGFR-hemlum ef RAS-gen var af villigerð, og þar sem sjúkdómur hafði ágerst eða sjúklingar höfðu óþol gegn triflúridíni/tipiracili og/eða regorafenibi. Sjúklingar töldust hafa óþol gegn triflúridíni/tipiracili eða regorafenibi ef þeir fengu a.m.k. 1 skammt af öðru hvoru lyfinu og þurftu að hætta meðferð af öðrum ástæðum en versnun sjúkdóms. Sjúklingar með MSI-H eða dMMR æxli höfðu áður fengið meðferð með varðstöðvahemlum (immune checkpoint inhibitors) og sjúklingar með BRAF V600E stökkbreytt æxli höfðu áður fengið meðferð með BRAF-hemli, ef hann var samþykktur til notkunar og fáanlegur í landi og svæði sjúklingsins. Slembiröðun var lagskipt eftir fyrri meðferð (triflúridín/tipiracil á móti regorafenibi á móti bæði triflúridíni/tipiracili og regorafenibi), stöðu RAS-gens (villigerð eða stökkbrigði) og lengd sjúkdóms með meinvörpum (≤18 mánuðir á móti >18 mánuðum).

Sjúklingar með Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) færnistig ≥2, útfallsbrot vinstri slegils ≤50%, slagbilsþrýsting >140 mm Hg eða þanbilsþrýsting >90 mm Hg, prótein í þvagi ≥1 g/24 klst. eða líkamsþyngd <40 kg voru útilokaðir. Aðalendapunktur verkunar var heildarlifun. Aðalaukapunktur verkunar var lifun án versnunar sjúkdóms (samkvæmt mati rannsakanda með Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST], útgáfu 1.1) og aðrir aukaendapunktar voru m.a. staða sjúkdóms.

Alls var 691 sjúklingi slembiraðað (2:1) til að fá fruquintinib 5 mg til inntöku einu sinni á dag (N = 461) ásamt bestu stuðningsmeðferð (kallast framvegis fruquintinib), eða lyfleysu til inntöku einu sinni á dag (N = 230) ásamt bestu stuðningsmeðferð (kallast framvegis lyfleysa), í 21 dag, fylgt eftir með hvíld í 7 daga í 28 daga meðferðarlotu.

Miðgildi aldurs hjá 691 sjúklingi var 64 ár (á bilinu: 25 til 86), þar af voru 47% ≥65 ára. 55,7% sjúklinga voru karlkyns, 80,9% voru hvítir og voru með ECOG færnistig 0 (43,1%) eða 1 (56,9%). Greint var frá RAS-geni æxlis af villigerð hjá 36,9% sjúklinga við skráningu í rannsóknina. Miðgildi lengdar sjúkdóms með meinvörpum var 39 mánuðir (á bilinu 6 mánuðir til 16,1 ár). Miðgildi fjölda fyrri meðferða við sjúkdómi með meinvörpum var 4 (á bilinu: 2 til 16).

Auk krabbameinslyfjameðferðar með fluorópyrimidíni, oxaliplatíni og irinotekani höfðu 96,4% sjúklinga áður fengið meðferð með VEGF-hemlum, 38,8% höfðu fengið meðferð með EGFR-hemlum, 52,2% höfðu fengið trifluridín/tipiracil og 8,4% höfðu fengið regorafenib og 39,4% höfðu fengið bæði triflúridín/tipiracil og regorafenib, 4,6% höfðu fengið ónæmisbælandi meðferð og 2,3% höfðu fengið BRAF hemil.

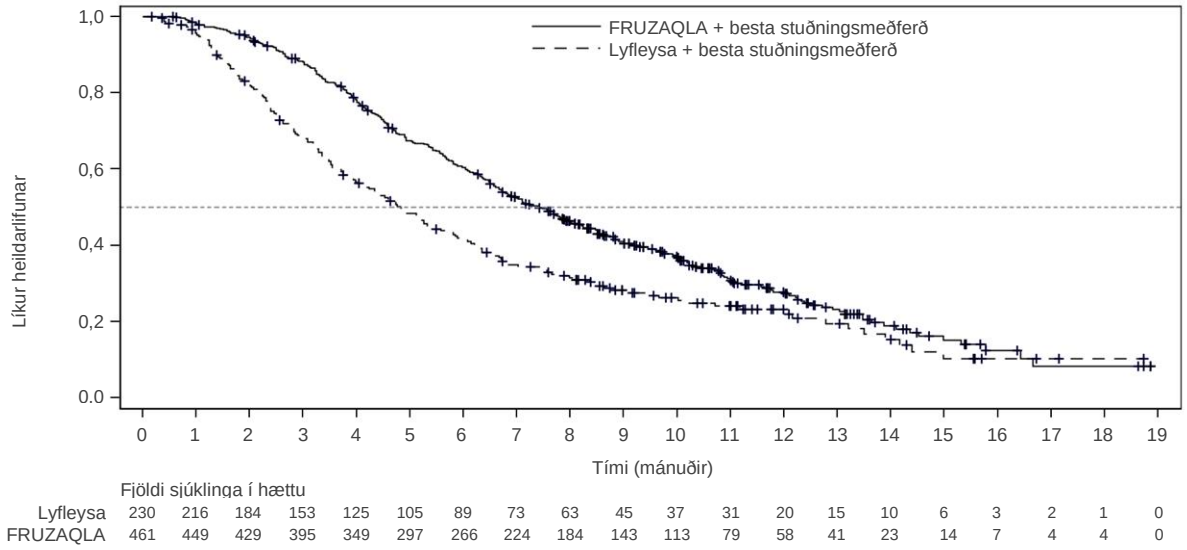
Í FRESCO-2 leiddi gjöf fruquintinibs til viðbótar við bestu stuðningsmeðferð til klínískt marktækrar framfarar á heildarlifun og lifunar án versnunar sjúkdóms samanborið við lyfleysu ásamt bestu stuðningsmeðferð (sjá töflu 4 og mynd 1).

Tafla 4: Niðurstöður verkunar úr FRESCO-2 rannsókninni

Endapunktur	**Fruquintinib (N = 461)**	**Lyfleysa (N = 230)**
Heildarlifun		
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Áhættuhlutfall[1] (95% CI)	0,66 (0,55; 0,80)	
p-gildi[2]	<0,001	
Lifun án versnunar sjúkdóms[3]		
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Áhættuhlutfall[1] (95% CI)	0,32 (0,27 til 0,39)	
p-gildi[2]	<0,001	

Skammstafanir: CI = öryggisbil; N = fjöldi sjúklinga
Miðgildi heildarlifunar og lifunar án versnunar sjúkdóms voru reiknuð út með því að nota Kaplan-Meier aðferðina.
[1]Áhættuhlutfallið og 95% CI voru áætluð með því að nota Cox-líkan fyrir hlutfallslega áhættu (með tilliti til lagskiptingarþátta), þar sem meðferðarhópurinn er eina skýribreytan í líkaninu.
[2]p-gildi (tvíhliða) var reiknað út með því að nota lagskipt log-rank próf til að taka lagskiptingarþætti með í reikninginn.
[3]Samkvæmt mati rannsakanda með RECIST, útgáfu 1.1

Mynd 1: Kaplan-Meier kúrfa fyrir heildarlifun í FRESCO-2 rannsókninni



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á FRUZAQLA hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í ristli og endaþarmi með meinvörpum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku fruquintinibs var miðgildi tíma fram að hámarksþéttni í plasma (T_{max}) u.þ.b. 2 klukkustundir. Fruquintinib sýndi annað hámarksfrásog u.þ.b. 24 klukkustundum eftir gjöf. Eftir endurtekna gjöf skammta einu sinni á dag hækkaði útsetning fyrir fruquintinibi (C_{max} og $AUC_{0\text{-}24klst.}$) hlutfallslega eftir skömmtun á skammtabilinu 1 til 6 mg (0,2 til 1,2-faldur ráðlagður skammtur). Eftir gjöf fruquintinibs 5 mg einu sinni á dag í 21 dag með 7 daga hléi í hverri 28 daga lotu hjá sjúklingum með langt gengin föst æxli náðist jafnvægi í þéttni fruquintinibs eftir 14 daga og miðgildi uppsöfnunar byggt á $AUC_{0\text{-}24klst.}$ var 4-falt miðað við stakan skammt. Við gjöf ráðlags 5 mg skammts af fruquintinibi var margfeldismeðaltal (%CV) C_{max} fruquintinibs 300 ng/ml (28%) og $AUC_{0\text{-}24klst.}$ var 5.880 ng*klst./ml (29%) við jafnvægi.

Áhrif matar

Fiturík máltíð hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf fruquintinibs hjá heilbrigðum sjúklingum, samanborið við fastandi maga. Fruquintinib má gefa með eða án matar.

Dreifing

Áætlað dreifingarrúmmál fruquintinibs er u.þ.b. 48,5 l. Binding fruquintinibs við plasmaprótein er u.þ.b. 95% *in vitro* og var að mestu bundið við sermisalbúmín í mönnum.

Umbrot

Fruquintinib brotnar niður fyrir tilstilli margra ensíma, m.a. CYP450 (CYP3A og CYP2C undirfjölskyldur) og önnur ensímkerfi en CYP450. *In vivo* rannsókn á efnaskiptum og massajafnavægi [14C]-merkts fruquintinibs sýndi að fruquintinib finnst í plasma hjá mönnum, aðallega í óbreyttu formi, og er u.þ.b. 72% af heildarútsetningu í plasma og CYP3A4-miðlað N-demetýl umbrotsefni fruquintinibs er u.þ.b. 17% af heildarútsetningu í plasma. Önnur efnaskiptaferli eru m.a. einoxun á

mörgum stöðum, O-afmetýlun, N-afmetýlun, O-dequinasólínhringur og amíðvatnsrof. II stigs umbrotsefni eru aðallega glúkúrónsýru- og brennisteinssýruafleiður I. stigs efna.

In vitro rannsóknir

Cýtókróm P450 ensím
CYP3A4 var aðalensímið meðal CYP ísóforma sem tók þátt í efnaskiptum fruquintinibs, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 tóku þátt í minna mæli. Fruquintinib er ekki hemill á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A, og ekki virkir á CYP1A2, CYP2B6, CYP3A við þéttni meðferðarskammta.

Ferjur
Fruquintinib er ekki hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp), lífræns anjónaflutningspróteins (OATP)1B1, eða OATP1B3. Fruquintinib var hemill á P-glýkóprótein (P-gp) og BCRP (breast cancer resistance protein) á skammtaháðan hátt *in vitro* og leysanleiki í vatni var háður sýrustigi. Fruquintinib er ekki hemill á OATP1B1, OATP1B3, lífræn anjónaflutningsprótein (OAT)1, OAT3, lífrænt katjónaflutningsprótein (OCT)2, fjöllyfja- og eiturefnaútdráttarprótein (MATE)1, eða MATE2-K við þéttni meðferðarskammta.

Brotthvarf

Áætluð úthreinsun (CL/F) fruquintinibs er 14,8 ml/mín. við jafnvægi eftir gjöf skammts einu sinni á dag hjá sjúklingum með langt gengin föst æxli. Miðgildi helmingunartíma brotthvarfs fruquintinibs er u.þ.b. 42 klukkustundir.

Eftir gjöf staks 5 mg geislamerkts skammts af fruquintinibi hjá heilbrigðum sjúklingum, endurheimtist u.þ.b. 60% skammtsins í þvagi (0,5% skammtsins sem óbreytt fruquintinib) og 30% skammtsins endurheimtist í saur (5% skammtsins sem óbreytt fruquintinib).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Vægt skert til í meðallagi skert nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun [CrCL] 30 til 89 ml/mín.) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf fruquintinibs, byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa. Í lyfjahvarfarannsókn var $AUC_{0\text{-}inf}$ og C_{max} fyrir óbundið fruquintinib svipað hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega (CrCL 30 – 59 ml/mín., N = 8) eða verulega (CrCL 15 – 29 ml/mín., N = 8) skerta nýrnastarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCL ≥90 ml/mín., N = 8).

Skert lifrarstarfsemi

Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum fruquintinibs fannst hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og sjúklingum með vægt skerta (heildarbilirúbín ≤ eðlileg efri mörk með ASAT yfir eðlilegum efri mörkum eða heildarbilirúbín >1- til 1,5-föld eðlileg efri mörk með hvaða ASAT sem er) lifrarstarfsemi, byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa. Eftir gjöf staks 2 mg skammts af fruquintinibi til inntöku fannst enginn klínískt marktækur munur á skammtajöfnuðu AUC fruquintinibs hjá sjúklingum með í meðallagi skerta (Child-Pugh B) lifrarstarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, byggt á sérstakri rannsókn á lyfjahvörfum með skertri lifrarstarfsemi.

Aldur, líkamsþyngd, kyn eða kynþáttur

Þýðisgreiningar lyfjahvarfa sýndu að aldur (18 til 82 ára), líkamsþyngd (48 til 108 kg), kyn eða kynþáttur höfðu engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf fruquintinibs.

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á lyfjahvörfum fruquintinibs hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta og eiturverkunum á æxlun, komu eiturverkanir fram við lægri meðalþéttni fruquintinibs í plasma en áætlaða meðferðarþéttni hjá mönnum.

Eiturverkun með endurteknum skömmtum

Í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta komu aðaláhrif á líffæri fram í meltingarvegi, gallblöðru og lifur, ónæmiskerfi, beinagrind (lærlegg og tönnum), nýrum, blóðmyndunarkerfi og nýrnahettum og virðast tengjast lyfjafræðilegum eiginleikum VEGFR-hömlunar og/eða truflunar á VEGF-boðleið. Allar eiturverkanir sem komu fram gengu til baka eftir 4 vikur án meðferðar, fyrir utan beinagrind (brotnar/brottfallnar tennur).

Skerðing á frjósemi

Í rannsókn á frjósemi og fósturvísisþroska hjá rottum, minnkaði æxlunargeta hjá karl- og kvenrottum, við útsetningu sem var u.þ.b. 3,2- og 0,8-falt AUC hjá mönnum, í sömu röð. Skammtaháð aukning á fósturvísistapi fyrir hreiðrun kom fram í sömu rannsókn.

Eiturverkanir á æxlun

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum komu fram eiturverkanir á fósturvísa og vansköpunarvaldandi áhrif við einkennalausa útsetningu, án óhóflegra eiturverkana á móður. Eiturverkanir komu fram sem vansköpun á útlimum, innyflum og beinagrind fósturs. Vanskapanir komu aðallega fram á höfði, hala, tungu, æðum, hjarta, hóstarkirtli og við myndun beinagrindar (developing skeleton) (aðallega hryggjarliða).

Eiturverkanir á erfðaefni

Engin merki um eiturverkanir á erfðaefni komu fram í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Krabbameinsmyndun

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á því hvort fruquintinib er krabbameinsvaldandi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Efni í hylki

Maíssterkja
Sellulósi, örkristallaður (E460)
Talkúm (E553b)

Hylkisskel (eingöngu 1 mg hörð hylki)

Gelatín
Títandíoxíð (E171)
Tartrasín (E102)
Sólsetursgult FCF (E110)

Hylkisskel (eingöngu 5 mg hörð hylki)

Gelatín
Títandíoxíð (E171)
Allúrarautt AC (E129)
Skærblátt FCF (E133)

Prentblek

Skellakk (E904)
Própýlenglýkól (E1520)
Kalíumhýdroxíð
Svart járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.
Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) (45 ml) með pólýprópýlen (PP) loki með barnalæsingu og HDPE hylki með kísilhlaupþurrkefni. Þurrkefnið verður að vera geymt inni í glasinu.

Hvert glas inniheldur 21 hart hylki. Hverju glasi er pakkað inn í öskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. júní 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ 1 MG HÖRÐUM HYLKJUM

1. HEITI LYFS

FRUZAQLA 1 mg hörð hylki
fruquintinib

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 1 mg af fruquintinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Þetta lyf inniheldur tartrasín (E102) og litarefnið sólsetursgult FCF (E110).
Frekari upplýsingar má finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

21 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki taka þurrkefnið úr glasinu.
Ekki má kyngja þurrkefninu.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.
Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1827/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

FRUZAQLA 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI MEÐ 1 MG HÖRÐUM HYLKJUM

1. HEITI LYFS

FRUZAQLA 1 mg hörð hylki
fruquintinib

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 1 mg af fruquintinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Þetta lyf inniheldur tartrasín (E102) og litarefnið sólsetursgult FCF (E110).
Frekari upplýsingar má finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

21 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki taka þurrkefnið úr glasinu.
Ekki má kyngja þurrkefninu.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.
Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1827/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ 5 MG HÖRÐUM HYLKJUM

1. HEITI LYFS

FRUZAQLA 5 mg hörð hylki
fruquintinib

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg af fruquintinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Þetta lyf inniheldur litarefnið allúrarautt AC (E129).
Frekari upplýsingar má finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

21 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki taka þurrkefnið úr glasinu.
Ekki má kyngja þurrkefninu.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.
Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1827/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

FRUZAQLA 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI MEÐ 5 MG HÖRÐUM HYLKJUM

1. HEITI LYFS

FRUZAQLA 5 mg hörð hylki
fruquintinib

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg af fruquintinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Þetta lyf inniheldur litarefnið allúrarautt AC (E129).
Frekari upplýsingar má finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

21 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki taka þurrkefnið úr glasinu.
Ekki má kyngja þurrkefninu.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.
Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1827/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

FRUZAQLA 1 mg hörð hylki
FRUZAQLA 5 mg hörð hylki
fruquintinib

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um FRUZAQLA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota FRUZAQLA
3. Hvernig nota á FRUZAQLA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á FRUZAQLA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um FRUZAQLA og við hverju það er notað

FRUZAQLA inniheldur virka innihaldsefnið fruquintinib, tegund krabbameinslyfs sem kallast kínasahemill.

FRUZAQLA er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í ristli og endaþarmi sem hefur breiðst út til fleiri staða í líkamanum (meinvörp). Það er notað þegar aðrar meðferðir hafa ekki skilað árangri eða þegar aðrar meðferðir eru ekki hentugar fyrir þig.

Verkun FRUZAQLA
Krabbameinsfrumur þurfa nýjar æðar til að vaxa. FRUZAQLA kemur í veg fyrir að æxli myndi nýjar æðar sem hægir á vexti og útbreiðslu krabbameinsins.

Leitaðu til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þú hefur spurningar um verkun þessa lyfs eða hvers vegna því var ávísað.

2. Áður en byrjað er að nota FRUZAQLA

Ekki má nota FRUZAQLA
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fruquintinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en FRUZAQLA er notað eða á meðferðartímanum ef vart verður við einhvern af eftirfarandi kvillum:

- **hár blóðþrýstingur**. Læknirinn ætti að tryggja að stjórn hafi verið náð á blóðþrýstingnum áður en þú byrjar að taka lyfið og meðan á meðferðinni stendur.
- öll **blæðingarvandamál**. Láttu lækninn vita ef þú ert með eða hefur verið með blæðingarvandamál eða ef þú tekur warfarin, acenocoumaról eða önnur lyf til að þynna blóðið til að koma í veg fyrir blóðtappa.
- **alvarleg maga- og þarmavandamál** vegna gats í magavegg (kallað rof í meltingarvegi). Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð alvarleg maga- og þarmavandamál.
- **nýrnavandamál** (birtingarmynd þeirra er prótein í þvagi).
- öll **húðvandamál**, sem geta m.a. verið roði, verkur, þroti eða blöðrur í lófum eða á iljum.
- ef þú hefur nýlega verið með **mikinn og þrálátan höfuðverk, sjóntruflanir, flog eða truflanir á andlegu ástandi** (til dæmis ringlun, minnistap eða skortur á áttun). Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú eða einhver í kringum þig tekur eftir einhverjum af þessum breytingum.
- ógróið sár eða ef þú hefur farið nýlega eða munt fara í skurðaðgerð. FRUZAQLA getur haft áhrif á **sáragræðslu**.
- ef þú hefur **nýlega haft vandamál vegna blóðtappa** í bláæð eða slagæð (tegundir æða), meðal annars slag, hjartaáfall, blóðrek eða segamyndun.

Læknirinn kann að gefa þér önnur lyf til að koma í veg fyrir alvarlegri aukaverkanir og draga úr einkennum hjá þér. Læknirinn getur frestað tímabundið næsta skammti af FRUZAQLA eða stöðvað meðferðina með FRUZAQLA.

Börn og unglingar
FRUZAQLA er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum til meðhöndlunar á krabbameini í ristli og endaþarmi sem hefur breiðst út til fleiri staða í líkamanum (með meinvörpum).

Notkun annarra lyfja samhliða FRUZAQLA
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Láttu lækninn eða lyfjafræðing sérstaklega vita ef þú tekur lyf sem eru notuð til að meðhöndla berkla eða aðrar tilteknar sýkingar, t.d. rifampicín.

Meðganga
Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun FRUZAQLA hjá þunguðum konum. Vegna verkunar lyfsins má ekki nota FRUZAQLA á meðgöngu nema það sé greinilega nauðsynlegt þar sem það gæti skaðað fóstrið. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig um mögulega áhættu af notkun lyfsins á meðgöngu.

Getnaðarvarnir fyrir konur
Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 2 vikur eftir síðasta skammtinn af FRUZAQLA. Leitaðu ráða hjá lækninum um bestu getnaðarvörnina fyrir þig.

Brjóstagjöf
Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð. Ekki er þekkt hvort FRUZAQLA skilst út í brjóstamjólk og ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. Þú skalt ekki gefa brjóst meðan á meðferð stendur með þessu lyfi og í a.m.k. 2 vikur eftir að þú tekur síðasta skammtinn. Leitaðu ráða hjá lækninum um bestu leiðina til að næra barnið á þessum tíma.

Akstur og notkun véla
FRUZAQLA hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þú gætir fundið fyrir þreytu eftir að þú hefur tekið FRUZAQLA. Ekki aka eða nota tæki eða vélar ef þú finnur fyrir einkennum sem hafa áhrif á einbeitingu þína og viðbrögð.

FRUZAQLA inniheldur
Tartrasín (E102) og litarefnið sólsetursgult FCF (E110) eingöngu í 1 mg hylkjum. Þetta eru litarefni sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

Allúrarautt AC (E129) eingöngu í 5 mg hylkjum. Þetta er litarefni sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á FRUZAQLA

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur
Ráðlagður skammtur er 5 milligrömm (mg), tekinn einu sinni á dag á nokkurn veginn sama tíma á hverjum degi í 21 dag og síðan er gert hlé í 7 daga (ekkert lyf tekið). Þetta er 1 meðferðarlota.

Læknirinn getur beðið þig um að skipta yfir í minni skammt eða að hætta meðferð tímabundið eða fyrir fullt og allt, eftir því hvernig þú svarar meðferðinni eða hvort þú færð hugsanlegar aukaverkanir.

Hvernig taka á FRUZAQLA
- Taktu FRUZAQLA með eða án matar.
- Gleyptu hylkið í heilu lagi með vatni eða öðrum drykk.
- Ekki tyggja hylkin, leysa þau upp eða opna þau, vegna þess að hugsanleg áhrif þess að taka hylkin ekki í heilu lagi eru óþekkt.
- Ef þú átt í erfiðleikum eða heldur að þú gætir átt í erfiðleikum með að gleypa í hylki í heilu lagi skaltu tala við lækninn áður en meðferð er hafin.

Hversu lengi á að nota FRUZAQLA
Læknirinn mun skoða þig reglulega. Þú munt yfirleitt halda áfram að nota FRUZAQLA eins lengi og það virkar og aukaverkanirnar eru þolanlegar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um
Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú tekur stærri skammt en mælt er fyrir um. Hugsanlega þarftu tafarlausa læknisaðstoð og læknirinn gæti sagt þér að hætta að nota FRUZAQLA.

Ef gleymist að taka FRUZAQLA
Ef það eru minna en 12 klukkustundir þar til þú átt að taka næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt samkvæmt áætlun.

Ef það eru meira en 12 klukkustundir þar til þú átt að taka næsta skammt skaltu taka skammtinn sem gleymdist og taka næsta skammt samkvæmt áætlun.

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið FRUZAQLA skaltu ekki taka inn annað hylki í staðinn. Haltu áfram að taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Áður en meðferð með FRUZAQLA er hætt
Ekki hætta að nota lyfið nema læknirinn mæli fyrir um það. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir við notkun þessa lyfs.

Alvarlegar aukaverkanir
Látið lækninn tafarlaust vita ef einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum koma fram:

Hár blóðþrýstingur
Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:
- miklum höfuðverk
- vægum svima eða sundli
- ringlun
- miklum brjóstverk.

Blæðingar
FRUZAQLA getur valdið alvarlegum blæðingum í meltingarkerfinu, til dæmis í maga, hálsi, endaþarmi eða þörmum. Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:
- blóð í hægðum eða svartar hægðir
- blóð í þvagi
- magaverkur
- ef þú hóstar/kastar upp blóði.

Slæm vandamál í maga og þörmum vegna rofs á meltingarvegi
Meðferð með FRUZAQLA getur leitt til rofs í meltingarvegi.
Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð eftirfarandi einkenni:
- ef þú hóstar/kastar upp blóði
- mikill magaverkur eða magaverkur sem hverfur ekki
- rauðar eða svartar hægðir.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni
Fáðu bráðaaðstoð tafarlaust og hringdu í lækninn ef þú færð eftirfarandi einkenni:
- höfuðverkur
- ruglingur
- krampar
- breytingar á sjón.

Aðrar aukaverkanir
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum koma fram:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- fækkun blóðflagna (frumur sem hjálpa blóðinu að storkna) sem kemur fram í blóðprufum (blóðflagnafæð) og getur valdið myndun marbletta eða blæðingum
- minnkuð starfsemi skjaldkirtils (vanstarfsemi skjaldkirtils) sem getur valdið þreytu, þyngdaraukningu og breytingum á hári
- þyngdartap og minnkuð matarlyst (lystarleysi)
- hár blóðþrýstingur
- raddbreytingar eða hæsi
- tíð hægðalosun eða lausar hægðir (niðurgangur)
- munnverkur eða munnþurrkur, munnangur eða sár
- hækkuð gildi lifrarensíma í blóðprufum, þar á meðal aspartat amínótransferasa og alanín amínótransferasa
- aukning bilirúbíns í blóði (óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófi)
- roði, verkur, blöðrur og þroti í lófum eða á iljum (handa- og fótaheilkenni)
- verkur í beinum, vöðvum, fyrir brjósti eða í hálsi (stoðkerfisverkur)
- liðverkur
- prótein í þvagi (próteinmiga)
- slappleiki, skortur á styrk og orku, óhófleg þreyta (þróttleysi/þreyta).

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- sýking í lungum (lungnabólga)
- sýking í nefi og hálsi (efri hluta öndunarvegar)
- bakteríusýking
- fækkun hvítra blóðfrumna í blóðprufu (hvítfrumnafæð) sem getur aukið hættu á sýkingu
- fækkun daufkyrninga í blóðprufu (daufkyrningafæð) sem getur aukið hættu á sýkingu
- lág gildi kalíums í blóðprufum (kalíumskortur)
- blóðnasir
- verkur í hálsi
- blæðingar í meltingarkerfinu, t.d. maga, endaþarmi eða þörmum (blæðingar í meltingarvegi)
- gat á maganum (rof í meltingarvegi)
- hækkuð gildi brisensíma í blóðprufum (sem getur bent til vandamála í brisi)
- tannverkur, verkur í gómi eða vörum (verkur í munni)
- útbrot
- munnangur (bólga í slímhúð).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
- afturkræft aftara heilakvillaheilkenni
- verkur í maga, ógleði, uppköst og sótthiti sem getur bent til bólgu í brisi (brisbólgu)
- mikill verkur í efri hægri hluta kviðs eða miðjum kvið, ógleði og uppköst sem geta bent til bólgu í gallblöðru (gallblöðrubólga)
- seinkuð sáragræðsla.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):
- mikill skyndilegur verkur í kvið, brjósti eða baki sem getur bent til rofs í ósæðarvegg (ósæðarflysjun).

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á FRUZAQLA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á umbúðum glassins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
Geymið glasið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

FRUZAQLA inniheldur

FRUZAQLA 1 mg hörð hylki
- Virka innihaldsefnið er fruquintinib. Hvert hart hylki inniheldur 1 mg af fruquintinibi.

- Önnur innihaldsefni eru:
  - Fylliefni í hylki: maíssterkja, örkristallaður sellúlósi (E460), talkúm (E553b)
  - Hylkisskel: gelatín, títandíoxíð (E171), tartrasín (E102), sólsetursgult FCF (E110)
  - Prentblek: skellakk (E904), própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð, svart járnoxíð (E172).

FRUZAQLA 5 mg hörð hylki
- Virka innihaldsefnið er fruquintinib. Hvert hart hylki inniheldur 5 mg af fruquintinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Fylliefni í hylki: maíssterkja, örkristallaður sellúlósi (E460), talkúm (E553b)
  - Hylkisskel: gelatín, títandíoxíð (E171), allúrarautt AC (E129), skærblátt FCF (E133)
  - Prentblek: skellakk (E904), própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð, svart járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti FRUZAQLA og pakkningastærðir
FRUZAQLA 1 mg hörð hylki (lengd u.þ.b. 16 mm) eru hvít með gulu loki, áletruð með „HM013“ yfir „1mg“.

FRUZAQLA 5 mg hörð hylki (lengd u.þ.b. 19 mm) eru hvít með rauðu loki, áletruð með „HM013“ yfir „5mg“.

Hvert glas inniheldur 21 hart hylki og þurrkefni. Þurrkefni er rakadrægt efni í litlu íláti til að verja hylkin gegn raka.

Geymið þurrkefnið í glasinu. Ekki má kyngja þurrkefninu.

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.