

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FRUZAQLA 1 mg kietosios kapsulės

FRUZAQLA 5 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

FRUZAQLA 1 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg frukvintinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje 1 mg kietojoje kapsulėje yra dažiklių: 0,0247 mg tartrazino (E102) ir 0,0004 mg saulėlydžio geltonojo FCF (E110).

FRUZAQLA 5 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg frukvintinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 5 mg kietojoje kapsulėje yra 0,1829 mg dažiklio alura raudonojo AC (E129).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

FRUZAQLA 1 mg kietosios kapsulės

Matinė kietoji želatinos kapsulė, 3-iojo dydžio (apytikslis ilgis 16 mm), su geltonu dangteliu ir baltu korpusu su juodo rašalo įspaudu „HM013“ virš „1mg“.

FRUZAQLA 5 mg kietosios kapsulės

Matinė kietoji želatinos kapsulė, 1-ojo dydžio (apytikslis ilgis 19 mm), su raudonu dangteliu ir baltu korpusu su juodo rašalo įspaudu „HM013“ virš „5mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

FRUZAQLA monoterapija skirta suaugusiems pacientams, sergantiems metastaziniu storosios (gaubtinės) ir tiesiosios žarnos vėžiu (angl. *metastatic colorectal cancer, mCRC*), kurie anksčiau buvo gydyti esamais standartiniais gydymo būdais, įskaitant chemoterapiją fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano pagrindu, kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorius (angl. *anti-VEGF*) ir

epidermio augimo faktoriaus receptorių inhibitorius (angl. *anti-EGFR*), ir kurių liga progresavo gydant trifluridinu-tipiracilu arba regorafenibu arba kurie netoleruoja bet kurio iš pastarųjų gydymo būdų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

FRUZAQLA gydymą turėtų skirti gydytojas, turintis gydymo nuo vėžio patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama frukvintinibo dozė yra 5 mg (viena 5 mg kapsulė) kartą per parą maždaug tuo pačiu paros laiku 21 parą iš eilės, su 7-ių parų pertrauka, kad susidarytų visas 28 parų ciklas.

Gydymo trukmė

Gydymas frukvintinibu tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Praleistos dozės arba vėmimas

Jei dozė praleista mažiau nei 12 valandų, ją reikia suvartoti, o kitą dozę reikia suvartoti, kaip numatyta.

Jei dozė praleista daugiau nei 12 valandų, ją reikia praleisti, o kitą dozę reikia suvartoti, kaip numatyta.

Jeigu suvartojęs dozę pacientas vemia, tą pačią dieną pakartotinai dozės vartoti nereikia, tačiau kitą dieną vaisto vartojimą reikia tęsti, kaip paskirta.

Dozės koregavimus pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į vaistinio preparato saugumą ir toleravimą. Pacientams, kurie netoleruoja kartą per parą vartojamos 3 mg dozės, frukvintinibo vartojimą reikia nutraukti. Rekomenduojama dozės mažinimo schema pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojama FRUZAQLA dozės mažinimo schema

Dozės mažinimo schema	Dozė ir schema	Kapsulių kiekis ir stiprumas
Pirmasis dozės mažinimas	4 mg kartą per parą	Keturios 1 mg kapsulės kartą per parą
Antrasis dozės mažinimas	3 mg kartą per parą	Trys 1 mg kapsulės kartą per parą

Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateiktas 2 lentelėje.

2 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms FRUZAQLA

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ¹	Dozės keitimas
Hipertenzija	3-io laipsnio	• Jei nepaisant pradėto kraujospūdį mažinančio gydymo ar jo keitimo 3-io laipsnio hipertenzija išlieka, vaistinio preparato vartojimą sustabdykite. • Jei hipertenzija sumažėja iki 1-o laipsnio arba pradinio lygmens, gydymą tęskite skirdami sumažintą dozę pagal 1 lentelę. Jei vartojant 3 mg per parą pacientui vis tiek pasireiškia 3-io laipsnio hipertenzija, vaistinio preparato vartojimą nutraukite.

	4-o laipsnio	Vaistinio preparato vartojimą nutraukite.
Kraujavimo atvejai	2-o laipsnio	• Vaistinio preparato vartojimą sustabdykite, kol kraujavimas visiškai išnyks arba atsistatys iki 1-o laipsnio. • Gydytą tęskite skirdami sumažintą dozę pagal 1 lentelę. Jei vartojant 3 mg per parą pacientui vis tiek pasireiškia 2-io laipsnio kraujavimo atvejai, vaistinio preparato vartojimą nutraukite.
	3-io laipsnio arba didesnis	Vaistinio preparato vartojimą nutraukite.
Proteinurija	≥ 2 g per 24 val.	• Vaistinio preparato vartojimą sustabdykite, kol proteinurija visiškai sumažės arba bus < 1 g per 24 val. (1-o laipsnio). • Gydytą tęskite skirdami sumažintą dozę pagal 1 lentelę. Jei vartojant 3 mg per parą pacientui vis tiek pasireiškia ≥ 2 g / 24 val. proteinurija, vaistinio preparato vartojimą nutraukite visam laikui. Pasireiškus nefroziniam sindromui vaistinio preparato vartojimą nutraukite visam laikui.
Nenormalūs kepenų laboratorinių rodiklių rezultatai	2-o arba 3-io laipsnio nenormalūs kepenų laboratorinių rodiklių rezultatai	• Vaistinio preparato vartojimą sustabdykite, kol kepenų funkcijos tyrimų nukrypimas nuo normos sumažės iki 1-o laipsnio arba pradinio lygmens. • Gydytą tęskite skirdami sumažintą dozę pagal 1 lentelę. Jei vartojant 3 mg per parą pacientui vis tiek nustatomi 2-o arba 3-io laipsnio nenormalūs kepenų rodiklių rezultatai, vaistinio preparato vartojimą nutraukite.
	ALT arba AST ≥ 2 laipsnio padidėjimas ($> 3 \times \text{VNR}$) kartu su bendro bilirubino padidėjimu iki $> 2 \times \text{VNR}$, kai nėra cholestazės; 4-o laipsnio nenormalūs kepenų laboratorinių rodiklių rezultatai	Vaistinio preparato vartojimą nutraukite.

Delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (PPES)	2-o laipsnio	• Skirkite palaikomąjį gydymą. • Vaistinio preparato vartojimą sustabdykite, kol PPES palengvės iki 1-o laipsnio arba pradinio lygmens. • Gydymą tęskite skirdami tokią patdozę.
	3-io laipsnio	• Skirkite palaikomąjį gydymą. • Vaistinio preparato vartojimą sustabdykite, kol PPES palengvės iki 1-o laipsnio arba pradinio lygmens. • Gydymą tęskite skirdami sumažintą dozę pagal 1 lentelę. Jei vartojant 3 mg per parą pacientui vis tiek pasireiškia 3-io laipsnio PPES, vaistinio preparato vartojimą nutraukite.
Kitos nepageidaujamos reakcijos	3-io laipsnio	• Vaistinio preparato vartojimą sustabdykite, kol reakcijos palengvės iki 1-o laipsnio arba pradinio lygmens. • Gydymą tęskite skirdami sumažintą dozę pagal 1 lentelę. Jei vartojant 3 mg per parą pacientui vis tiek pasireiškia 3-io laipsnio kitos nepageidaujamos reakcijos, vaistinio preparato vartojimą nutraukite.
	4-o laipsnio	Vaistinio preparato vartojimą nutraukite. Jeigu toksinis poveikis susilpnėja iki 1-o laipsnio arba pradinio lygmens ir galima gydymo nauda yra didesnė už riziką, apsvarstykite galimybę gydymą tęsti skiriant sumažintą dozę pagal 1 lentelę.

¹ Suskirstyta vadovaujantis nacionalinio vėžio instituto bendraisiais nepageidaujamų reakcijų terminologijos kriterijais, 5.0 versija (NCI CTCAE v5).

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Nesunkiui, vidutinio sunkumo arba sunkiui inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Nesunkiui arba vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

FRUZAQLA nerekomenduojama skirti sunkiui kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams, nes FRUZAQLA šioje populiacijoje netirtas.

Senyviems pacientams

65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijoje metastazuojančio kolorektalinio vėžio indikacijai FRUZAQLA vartojimas neaktualus.

Vartojimo metodas

FRUZAQLA yra skirtas vartoti per burną.

Kapsules galima vartoti su maistu arba be maisto, jas būtina nuryti visas.

Kapsulių negalima kramtyti, tirpinti ar atidaryti, nes apie galimą tokių pakeitimų poveikį nežinoma.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipertenzija

Frukvintinibu gydytiems pacientams pasireiškė hipertenzija, įskaitant hipertenzinę krizę (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant gydyti frukvintinibu laikantis standartinės medicininės praktikos reikia stebėti ir tinkamai kontroliuoti jau esančią hipertenziją.

Hipertenziją reikėtų kontroliuoti skiriant kraujospūdį mažinančių vaistinių preparatų ir, jei reikia, koreguojant frukvintinibo dozę (žr. 4.2 skyrių). Jei hipertenzijos kraujospūdį mažinančiais vaistiniais preparatais kontroliuoti nepavyksta arba pacientui pasireiškė hipertenzinė krizė, frukvintinibo vartojimą reikia nutraukti.

Kraujavimo atvejai

Frukvintinibu gydytiems pacientams buvo užregistruota kraujavimo atvejų, įskaitant kraujavimą iš virškinamojo trakto (VT) (žr. 4.8 skyrių). Po gydymo frukvintinibu pacientams užregistruota sunkių ir kartais mirtimi pasibaigusių kraujavimo atvejų.

Rizikos grupės pacientams, tarp jų ir gydomiems antikoaguliantais ar kitais kraujavimo riziką didinančiais kartu vartojamais vaistiniais preparatais, vadovaujantis standartinė medicinine praktika reikia stebėti hematologinius ir krešėjimo rodiklius. Pasireiškus gausiam kraujavimui, dėl kurio reikia skubios medicininės intervencijos, frukvintinibo vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Virškinamojo trakto perforacija

Frukvintinibu gydytiems pacientams buvo užregistruota VT perforacijos epizodų, įskaitant ir pasibaigusius mirtimi (žr. 4.8 skyrių).

Gydant frukvintinibu reikia reguliariai stebėti, ar pacientams neatsiranda VT perforacijos simptomų.

Pacientams, kuriems diagnozuota VT perforacija, gydymą frukvintinibu reikia nutraukti.

Proteinurija

Frukvintinibu gydytiems pacientams yra pasireiškusi proteinurija.

Prieš paskiriant frukvintinibo ir jį vartojant laikantis standartinės medicininės praktikos reikia stebėti proteinuriją. Jeigu tiriant indikatorine juoste randama proteinurija ≥ 2 g per 24 val., gali prireikti sustabdyti vaistinio preparato vartojimą, koreguoti dozę arba nutraukti gydymą. Pacientams, kuriems išsivystė nefrozinis sindromas, gydymą frukvintinibu reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Dėlnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (PPES)

PPES yra dažniausiai registruojama nepageidaujama dermatologinė reakcija (žr. 4.8 skyrių).

Diagnozavus ≥ 2 laipsnio odos reakcijas gali prireikti sustabdyti vaistinio preparato vartojimą, koreguoti dozę arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (PRES)

Klinikinių tyrimų metu vartojant frukvintinibo buvo užregistruotas PRES atvejis 1 pacientui (0,1 %) (taip pat žr. 4.8 skyrių). PRES yra retas neurologinis sutrikimas, galintis pasireikšti galvos skausmu, traukuliais, mieguistumu, konfūzija, pakitusia psichikos veikla, aklumu bei kitais regos ar neurologiniais sutrikimais, susijusiais arba nesusijusiais su hipertenzija. PRES diagnozę reikia patvirtinti galvos smegenų vaizdiniu tyrimu, pageidautina magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Pacientams, kuriems išsivystė PRES, rekomenduojama nutraukti gydymą frukvintinibu ir kontroliuoti hipertenziją bei kartu skirti palaikomąjį kitus simptomus kontroliuojantį gydymą.

Sutrikęs žaizdų gijimas

Klinikinių tyrimų metu vienam (1) frukvintinibu gydytam pacientui (0,1 %) pastebėtas sutrikęs žaizdų gijimas.

Pacientams, likus mažiausiai 2 savaitėms iki operacijos, gydymą frukvintinibu rekomenduojama sustabdyti. Gydymo frukvintinibu nereikėtų atnaujinti, kol po operacijos nepraeis mažiausiai 2 savaitės, kai bus kliniškai įsitikinta, kad žaizdos gyja tinkamai.

Arterinės ir veninės tromboembolijos atvejai

Rekomenduojama vengti pradėti gydymą frukvintinibu pacientams, kuriems per pastaruosius 6 mėnesius yra buvę tromboembolinių reiškinių (įskaitant giliųjų venų trombozę ir plaučių emboliją) arba jeigu per pastaruosius 12 mėnesių yra buvęs insultas ir (arba) praeinantis smegenų išemijos priepuolis. Jei įtariama arterijų trombozė, frukvintinibo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Pagalbinės medžiagos

Frukvintinibo 1 mg kapsulėse yra tartrazino (E102) ir saulėlydžio geltonojo FCF (E110), kurie gali sukelti alergines reakcijas.

Frukvintinibo 5 mg kapsulėse yra alura raudonojo AC (E129), kuris gali sukelti alergines reakcijas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis frukvintinibo farmakokinetikai

CYP3A induktoriai

Frukvintinibą vartojant kartu su 600 mg rifampicino (stiprus CYP3A induktorius) kartą per parą, frukvintinibo AUC_{inf} sumažėjo 65 % ir 12 % sumažėjo C_{max} . Reikia vengti frukvintinibo skirti kartu su stipriais ir vidutiniais CYP3A induktoriais.

CYP3A inhibitoriai

Frukvintinibą vartojant kartu su 200 mg itrakonazolio (stiprus CYP3A inhibitorius) du kartus per parą, klinikiniu požiūriu reikšmingo ploto po koncentracijos ir laiko kreivės (AUC) bei frukvintinibo C_{max} pokyčio nepastebėta. Frukvintinibą vartojant kartu su CYP3A inhibitoriais jo dozės keisti nereikia.

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Frukvintinibą vartojant kartu su 40 mg rabeprazolo (protonų siurblio inhibitorius) kartą per parą klinikiniu požiūriu reikšmingo frukvintinibo AUC pokyčio nepastebėta. Vartojant kartu su skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais frukvintinibo dozės keisti nereikia.

Frukvintinibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Vaistiniai preparatai, kurie yra P-glikoproteino (P-gp) substratai

Kartu su viena 5 mg frukvintinibo doze vartojant vieną 150 mg dabigatrano eteksilato (P-gp substratas) dozę dabigatrano AUC sumažėjo 9 %. Kartu su frukvintinibu vartojamų P-gp substratų dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai, kurie yra krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) substratai

Kartu su viena 5 mg frukvintinibo doze vartojant vieną 10 mg rozuvastatino (BCRP substratas) dozę rozuvastatino AUC sumažėjo 19 %. Kartu su frukvintinibu vartojamų BCRP substratų dozės koreguoti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti gydymo frukvintinibu metu ir mažiausiai 2 savaites po paskutinės frukvintinibo dozės suvartojimo naudoti veiksmingas kontraceptines priemones.

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie frukvintinibo vartojimą nėštumo laikotarpiu nėra.

Remiantis frukvintinibo veikimo mechanizmu jis gali pakenkti vaisiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant įgimtas formavimosi ydas (žr. 5.3 skyrių). FRUZAQLA nėštumo metu neturi būti vartojamas, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti frukvintinibu.

Jei pacientė vartoja frukvintinibo nėštumo metu arba gydymo frukvintinibu metu pastoja, ją reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Frukvintinibo vartojimo saugumas žindymo metu nenustatytas. Nežinoma, ar frukvintinibo ar jo metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Duomenų, ar frukvintinibo išsiskiria į gyvūnų pieną, nėra. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Gydymo metu ir 2 savaites po paskutinės dozės suvartojimo žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie frukvintinibo poveikį vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad frukvintinibas gali trikdyti vyrų ir moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Frukvintinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Suvartojus frukvintinibo gali pasireikšti nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra hipertenzija (49,3 %), anoreksija (35,6 %), proteinurija (35,5 %), PPES (34,6 %), hipotirozė (32,4 %), disfonija (28,6 %), viduriavimas (26,3 %) ir astenija (24,5 %).

Dažniausios ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos yra hipertenzija (19,1 %) ir PPES (8,3 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos yra kraujavimas iš virškinamojo trakto (1,5 %), pneumonija (1,5 %), hipertenzija (1,5 %) ir virškinamojo trakto perforacija (1,3 %).

Gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis yra 7,6 %. Dažniausia gydymo nutraukimą lemianti nepageidaujama reakcija yra proteinurija (1,6 %).

Dozės mažinimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis yra 20,5 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikia mažinti dozę, yra PPES (6,4 %), hipertenzija (3,7 %) ir proteinurija (3,4 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis grindžiamas jungtiniais duomenimis iš klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 911 pacientų, anksčiau gydytų nuo metastazuojančio kolorektalinio vėžio (mCRC). Pacientai per laikotarpį, kurio mediana 3,68 mėnesio, suvartojo mažiausiai 1 frukvintinibo (5 mg) monoterapijos dozę (5 mg kartą per parą 3 savaites, po kurių padaroma 1 savaitės pertrauka).

Klinikiniuose tyrimuose arba vartojant po pateikimo į rinką užregistruotos nepageidaujamos frukvintinibo sukeltos reakcijos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir pagal dažnį išvardytos 3 lentelėje. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias reakcijas. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis po pateikimo rinkai). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, užregistruotos frukvintinibu gydytiems mCRC sergantiems pacientams (N = 911)

Organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos Visų laipsnių
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Pneumonija Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ¹ Bakterinės infekcijos ²
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Trombocitopenija ³
	Dažnas	Leukopenija ⁴ Neutropenija ⁵
Endokrininiai sutrikimai	Labai dažnas	Hipotirozė ⁶
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Anoreksija ⁷
	Dažnas	Hipokalemija
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažnas	Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas*
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hipertenzija ⁸
	Dažnis nežinomas	Aortos atsisluoksniavimas [†]

Organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos Visų laipsnių
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Disfonia ⁹
	Dažnas	Kraujavimas iš nosies Gerklės skausmas ¹⁰
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas Stomatitas ¹¹
	Dažnas	Kraujavimas iš virškinamojo trakto ¹² Virškinamojo trakto perforacija ¹³ Padidėjęs kasos fermentų aktyvumas ¹⁴ Burnos skausmas ¹⁵
	Nedažnas	Pankreatitas ¹⁶
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas Padidėjęs bendras bilirubino kiekis ¹⁷ Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas
	Nedažnas	Cholecistitas ¹⁸
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas
	Dažnas	Bėrimas ¹⁹
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Skeleto, raumenų diskomfortas ²⁰ Artralgija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Proteinurija ²¹
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Astenija Nuovargis
	Dažnas	Gleivinės uždegimas
	Nedažnas	Sutrikęs žaizdų gijimas*, ²²

Saugos duomenys grindžiami visų mCRC sergančių pacientų, toliau nurodytuose tyrimuose suvartojusių mažiausiai 1 frukvintinibo (5 mg) monoterapijos dozę (5 mg kartą per parą 3 savaites, po kurių padaroma 1 savaitės pertrauka): 2012-013 00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 įskaitant atvirą japonų saugos įvadinę kohortą; 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3; 2015-013-00US1.

* Užregistruota klinikiniuose tyrimuose ir po pateikimo rinkai.

† Pranešta po vaistinio preparato registracijos.

Toliau apibūdinti terminai nurodo grupę susijusių įvykių, apibūdinančių medicininę būklę, o ne atskirą įvykį:

¹ Viršutinių kvėpavimo takų infekcija apima nazofaringitą, faringitą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją

² Bakterinės infekcijos apima besimptomę bakteriuriją, bakterinę infekciją, bakteriuriją, celiulitą, *Clostridium difficile* sukeltą kolitą, *Clostridium difficile* sukeltą infekciją, enterobakterijų sukeltą sepsį, *Escherichia* sukeltą šlapimo takų infekciją, folikulitą, furunkulą, paronichiją, streptokokinę faringitą, streptokokinę bakteriuriją, bakterinę šlapimo takų infekciją, stafilokokinę šlapimo takų infekciją

³ Trombocitopenija apima trombocitų kiekio sumažėjimą, trombocitopeniją

⁴ Leukopenija apima leukopeniją, leukocitų kiekio sumažėjimą

⁵ Neutropenija apima neutropeniją, neutrofilų kiekio sumažėjimą

⁶ Hipotirozė apima skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekio kraujyje padidėjimą, hipotirozę

⁷ Anoreksija apima apetito pablogėjimą, svorio kritimą

⁸ Hipertenzija apima padidėjusį diastolinį kraujospūdį, padidėjusį kraujospūdį, diastolinę hipertenziją, hipertenziją, hipertenzinę krizę

⁹ Disfonia apima afoniją, disfonią

¹⁰ Gerklės skausmas apima gerklų diskomfortą, gerklų skausmą, burnos ir ryklės diskomfortą, burnos ir ryklės skausmą

¹¹ Stomatitas apima aftines opas, dantenų išopėjimą, burnos išopėjimą, stomatitą, liežuvio išopėjimą

¹² Kraujavimas iš virškinamojo trakto apima kraujavimą iš išangės, kraujavimą iš anastomozų, kraujavimą iš skrandžio, kraujavimą iš virškinamojo trakto, hematocheziją, kraujavimą iš hemoroidinių mazgų, kraujavimą iš žarnyno, kraujavimą iš apatinės virškinamojo trakto dalies, kraujavimą iš tiesiosios žarnos, kraujavimą iš viršutinės virškinamojo trakto dalies

¹³ Virškinamojo trakto perforacija apima skrandžio perforaciją, skrandžio opos perforaciją, virškinamojo trakto perforaciją, žarnos perforaciją, storosios žarnos perforaciją, tiesiosios žarnos perforaciją, plonosios žarnos perforaciją

¹⁴ Padidėjęs kasos fermentų aktyvumas apima padidėjusį amilazės aktyvumą, hiperamilazemiją, hiperlipazemiją, padidėjusį lipazės aktyvumą

¹⁵ Burnos skausmas apima dantenų skausmą, burnos skausmą, dantų skausmą

¹⁶ Pankreatitas apima pankreatitą, ūminį pankreatitą

¹⁷ Padidėjęs bendras bilirubino kiekis apima padidėjusį konjuguoto bilirubino kiekį, padidėjusį bilirubino kiekį kraujyje, padidėjusį nekonjuguoto bilirubino kiekį kraujyje, hiperbilirubinemiją, geltą, cholestazinę geltą

¹⁸ Cholecistitas apima cholecistitą, ūminį cholecistitą, infekcinį cholecistitą

¹⁹ Bėrimas apima bėrimą, eritematozinį bėrimą, makulinį bėrimą, makulinį ir papulinį bėrimą, papulinį bėrimą, niežintį bėrimą

²⁰ Skeleto ir raumenų diskomfortas apima kaulų skausmą, raumenų spazmus, krūtinės kaulų ir raumenų skausmą, skeleto ir raumenų skausmą, kaklo skausmą, galūnių skausmą

²¹ Proteinurija apima albuminuriją, baltymų buvimą šlapime, proteinuriją

²² Sutrikęs žaizdų gijimas apima sutrikusį gijimą, žaizdos atsivėrimą

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Duomenys apie toliau išvardytas atrinktas nepageidaujamas reakcijas grindžiami pacientų, suvartojusių mažiausiai 1 frukvintinibo (5 mg) dozę (5 mg kartą per parą 3 savaites, po kurių daroma 1 savaitės pertrauka), duomenimis trijuose atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamuose tyrimuose (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Šių nepageidaujamų reakcijų valdymo rekomendacijos aprašytos 4.4 skyriuje.

Hipertenzija

Hipertenzija užregistruota 47,4 % frukvintinibo vartojusių pacientų. Maždaug pusė šių įvykių pasireiškė per pirmąsias 2 savaites nuo gydymo frukvintinibu pradžios. ≥ 3 laipsnio hipertenzijos epizodai užregistruoti 18,4 % frukvintinibo vartojusių pacientų. Laiko iki reakcijos pasireiškimo mediana frukvintinibo vartojusiems pacientams buvo 15 parų (intervalas: nuo 1 paros iki 7,6 mėn.). Trims frukvintinibu gydytiems pacientams (0,4 %) išsivystė hipertenzinė krizė. Dauguma reakcijų praėjo arba išnyko pristabdžius vaistinio preparato vartojimą arba sumažinus jo dozę atitinkamai 3,1 % ir 3,7 % pacientų. Dėl hipertenzijos 0,5 % pacientų gydymą reikėjo nutraukti.

Kraujavimo atvejai

Kraujavimas pasireiškė 26,5 % frukvintinibo vartojusių pacientų ir 14,6 % placebo vartojusių pacientų. Dauguma kraujavimo atvejų, pasireiškusių frukvintinibu gydytiems pacientams, buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo (≥ 3 laipsnio kraujavimo atvejų dažnis frukvintinibo vartojusių pacientų grupėje buvo 2,0 %). Vidutinis laikas iki pasireiškimo gydomiems frukvintinibu pacientams buvo 23 dienos (nuo 1 dienos iki 9,8 mėnesio). Mirtinas kraujavimas užregistruotas 0,5 % frukvintinibo vartojusių pacientų. Kraujavimo, dėl kurio gydymą reikėjo nutraukti, dažnis buvo 1,2 %. Dažniausios kraujavimo reakcijos buvo kraujavimas iš virškinamojo trakto (7 %) ir iš nosies (5,6 %). Dažniausiai registruojami gausaus kraujavimo atvejai buvo kraujavimas iš virškinamojo trakto, pasireiškęs 1,5 % frukvintinibo grupės pacientų, palyginti su 0,5 % placebo grupės pacientų.

Virškinamojo trakto (VT) perforacija

Virškinamojo trakto perforacija užregistruota 1,5 % frukvintinibo grupės pacientų. Mirtina VT perforacija pasireiškė 0,1 % frukvintinibu gydytų pacientų. Dažniausiai registruojama VT perforacija buvo žarnyno perforacija (0,8 %). VT perforacijos, dėl kurios gydymą reikėjo nutraukti, dažnis buvo 1,0 %.

Proteinurija

Proteinurija užregistruota 32,9 % frukvintinibo grupės pacientų. Dauguma proteinurijos atvejų, pasireiškusių frukvintinibu gydytiems pacientams, buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo (≥ 3 laipsnio proteinurijos atvejų dažnis frukvintinibo vartojusių pacientų grupėje buvo 2,8 %). Laiko iki reakcijos pasireiškimo mediana frukvintinibo vartojusiems pacientams buvo 28 paros (intervalas: nuo 6 parų iki 1,3 metų). Dauguma reakcijų praėjo arba išnyko pristabdžius vaistinio preparato

vartojimą arba sumažinus dozę. Dėl proteinurijos 1,8 % frukvintinibu gydytų pacientų gydymą reikėjo nutraukti.

Delnų ir pėdų eritrodizesteizijos sindromas (PPES)

Delnų ir pėdų eritrodizesteizijos sindromas užregistruotas 32,7 % frukvintinibo grupės pacientų. ≥ 3 laipsnio PPES dažnis frukvintinibo grupėje buvo 8,5 %. Laiko iki reakcijos pasireiškimo mediana frukvintinibo vartojusiems pacientams buvo 20 parų (intervalas: nuo 1 paros iki 7,4 mėn.). Dauguma reakcijų praėjo arba išnyko pristabdžius vaistinio preparato vartojimą arba sumažinus jo dozę atitinkamai 6,4 % ir 6,3 % pacientų. Dėl PPES 0,5 % pacientų gydymą reikėjo nutraukti.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (PRES)

Klinikiniuose tyrimuose užregistruotas vienas PRES (4-o laipsnio) atvejis (0,1 %), pasireiškęs frukvintinibo monoterapija gydytam pacientui. PRES taip pat užregistruotas vaistinį preparatą pradėjus tiekti rinkai. Visi PRES atvejai praėjo gydymą nutraukus.

Hipotirozė

Hipotirozė užregistruota 31,5 % frukvintinibo grupės pacientų. ≥ 3 laipsnio skydliaukės funkcijos sutrikimų dažnis frukvintinibo grupėje buvo mažas (0,3 %). Laiko iki reakcijos pasireiškimo mediana frukvintinibo vartojusiems pacientams buvo 56 paros (intervalas: nuo 18 parų iki 1,4 metų). Nė vienu atveju nereikėjo nutraukti gydymą arba sumažinti dozę.

Infekcijos

Infekcijos pasireiškė 23,4 % frukvintinibo vartojusių pacientų ir 13,3 % placebo vartojusių pacientų. Dauguma infekcijos atvejų, pasireiškusių frukvintinibu gydytiems pacientams, buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo (sergamumas ≥ 3 -io laipsnio infekcijų dažnis frukvintinibo vartojusių pacientų grupėje buvo 6 %). Sunkios infekcijos pasireiškė 4,1 % pacientų, o mirtinų infekcijų atvejai pasireiškė 1,0 % frukvintinibo vartojusių pacientų. Infekcijų, dėl kurių gydymą reikėjo nutraukti, dažnis buvo 0,9 %. Dažniausia infekcinė reakcija buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija (5,0 %). Sunki infekcija, apie kurią pranešimų gauta daugiausiai, buvo pneumonija (1,4 %).

Nenormalūs kepenų laboratorinių rodiklių rezultatai

Nenormalūs kepenų laboratorinių rodiklių rezultatai nustatyti 36,4 % frukvintinibo vartojusių pacientų ir 23,5 % placebo vartojusių pacientų. Dauguma kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų, pasireiškusių frukvintinibu gydytiems pacientams, buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo (≥ 3 laipsnio nenormalių kepenų laboratorinių rodiklių rezultatų dažnis frukvintinibo vartojusių pacientų grupėje buvo 8,8 %). Dažniausi nenormalūs kepenų laboratoriniai rodiklių rezultatai buvo AST aktyvumo padidėjimas (18,1 %), bendro bilirubino kiekio padidėjimas (18,3 %) ir ALT aktyvumo padidėjimas (15,5 %). Laiko iki pasireiškimo mediana frukvintinibo vartojusiems pacientams buvo 28 paros (intervalas: nuo 4 parų iki 12 mėn.). Dideli kepenų laboratorinių rodiklių rezultatų nukrypimai pasireiškė 2,3 % pacientų, o mirtini kepenų laboratorinių rodiklių rezultatų nukrypimai pasireiškė 0,3 % frukvintinibo vartojusių pacientų. Dėl kepenų laboratorinių rodiklių rezultatų nukrypimų reikėjo laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą ir sumažinti dozę atitinkamai 4,6 % ir 2,0 % pacientų, visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą reikėjo 1,5 % pacientų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia klinikiniuose tyrimuose tirta frukvintinibo dozė buvo 6 mg per parą. Frukvintinibo perdozavimo poveikis nežinomas, žinomo priešnuodžio perdozavus nėra. Perdozavus reikia nutraukti frukvintinibo vartojimą, taikyti pagalbines priemones ir stebėti pacientą, kol jo klinikinė būklė taps stabili.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių (VEGFR) tirozinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EK04

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Frukvintinibas yra selektyvusis VEGFR 1, 2, ir 3 tirozinkinazės inhibitorius, slopinantis naviko angiogenezę ir taip sukeliantis naviką slopinantį poveikį.

Širdies elektrofiziologija

Vartojant rekomenduojamą frukvintinibo dozę pagal širdies susitraukimų dažnį koreguoto QT (QTc) intervalo pailgėjimo (> 10 milisekundžių) nestebėta. Koncentracijos ir QT analizė (N = 205) nepateikė įrodymų, patvirtinančių ryšį tarp frukvintinibo koncentracijos plazmoje ir QTc intervalo pokyčio nuo pradinio lygio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Frukvintinibo kartu su geriausiu palaikomoju gydymu (BSC) veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame, dvigubai koduotame, III fazės tyrime (FRESCO-2), kuriame tirti mCRC sergantys pacientai, gydyti chemoterapija oksaliplatina arba irinotekanu, bet jais neapsiribojant. Frukvintinibo klinikinis veiksmingumas FRESCO-2 tyrime aprašytas toliau.

FRESCO-2 tyrimas

Frukvintinibo klinikinis veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti visuotiname, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame, daugiacentriame, III fazės tyrime (FRESCO-2), kuriame dalyvavo 691 pacientas, sergantis mCRC, kuris anksčiau gydytas standartiniais registruotais vaistiniais preparatais, įskaitant fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano chemoterapiją; anti-VEGF biologinę terapiją; gydymą anti-EGFR preparatu, kai rastas laukinio tipo RAS, ir kuriam liga progresavo arba pacientas netoleravo gydymo trifluridinu / tipiracilu ir (arba) regorafenibu. Laikoma, kad pacientai netoleravo trifluridino / tipiracilo arba regorafenibo, jei suvartojus mažiausiai 1 bet kurio vaistinio preparato dozę gydymas buvo nutrauktas dėl kitų priežasčių nei ligos progresavimas. Pacientai, kurių navikai buvo MSI-H arba dMMR, anksčiau buvo gydyti imuninės kontrolės taškų inhibitoriais, o pacientai, kurių navikuose rasta BRAF V600E mutacija, anksčiau buvo gydyti BRAF inhibitoriais, jei pastarieji buvo registruoti ir tiekiami į atitinkamą šalį ar regioną, kurioje gyvena pacientas. Atsitiktinė atranka atlikta atsižvelgiant į anksčiau skirtą gydymą (trifluridinu / tipiracilu arba regorafenibu, arba ir trifluridinu / tipiracilu, ir regorafenibu), RAS būseną (laukinio tipo ar mutavęs) ir metastazuojančios ligos trukmę (≤ 18 mėn. ar > 18 mėn.).

Į tyrimą neįtraukti pacientai, kurių pagal Rytų kooperatinę onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) nustatyta funkcinė būklė ≥ 2, kairiojo skilvelio frakcija ≤ 50 %, sistolinis kraujospūdis > 140 mm Hg arba diastolinis kraujospūdis > 90 mm Hg, baltymo kiekis šlapime ≥ 1 g/24 val. arba kūno svoris < 40 kg. Pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo bendras išgyvenamumas (OS). Pagrindiniai antriniai veiksmingumo kriterijai buvo išgyvenamumas be ligos

progresavimo (angl. *progression-free survival*, PFS; kurį įvertino tyrėjas naudodamas Solidinių auglių atsako įvertinimo kriterijus [angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST], 1.1 versiją), o kiti pagalbiniai antriniai kriterijai buvo ligos kontrolės rodiklis.

Iš viso atsitiktiniu būdu (2:1) buvo atrinktas 691 pacientas, kuriam paskirta kartą per parą vartoti 5 mg geriamojo frukvintinibo (N = 461) kartu su BSC arba kartą per parą geriamojo placebo (N = 230) kartu su BSC (toliau įvardijami atitinkamai kaip vartoję frukvintinibą ir placebo), iš viso 21 parą, po kurios daroma 7 parų pertrauka, taip sudarant 28-ių parų gydymo ciklą.

Tarp 691 atsitiktinai atrinkto paciento amžiaus mediana buvo 64 metai (intervalas: nuo 25 iki 86), 47 % pacientų buvo ≥ 65 metų amžiaus. 55,7 % pacientų buvo vyrai, 80,9 % buvo baltaodžiai, jų būklė pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (ECOG) kriterijus buvo įvertinta 0 (43,1 %) arba 1 (56,9 %). Naviko RAS laukinis tipas įtraukiant į tyrimą rastas 36,9 % pacientų. Metastazuojančios ligos trukmės mediana buvo 39,03 mėn. (intervalas: nuo 6 mėn. iki 16,1 metų). Anksčiau skirto gydymo nuo metastazuojančios ligos tipų mediana buvo 4 (intervalas: nuo 2 iki 16).

Kartu su gydymu fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano chemoterapija, 96,4 % pacientų anksčiau buvo gydyti anti-VEGF preparatais, 38,8 % anksčiau buvo gydyti anti-EGFR preparatais, 52,2 % vartojo trifluridino / tipiracilo, 8,4 % vartojo regorafenibo, 39,4 % gydyti ir trifluridinu / tipiracilu, ir regorafenibu, 4,6 % imunoterapija, o 2,3 % – BRAF inhibitoriais.

Tyrimo FRESCO-2 metu, BSC papildžius frukvintinibu, palyginti su placebo ir BSC, pastebėta statistiškai ilgesnė OS ir PFS (žr. 4 lentelę ir 1 pav.).

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai FRESCO-2 tyrime

Kriterijus	Frukvintinibas (N = 461)	Placebas (N = 230)
OS		
Mediana mėnesiai (95 % PI)	7,4 (6,7, 8,2)	4,8 (4,0, 5,8)
Rizikos santykis ¹ (95 % PI)	0,66 (0,55, 0,80)	
p vertė ²	< 0,001	
PFS ³		
Mediana mėnesiai (95 % PI)	3,7 (3,5, 3,8)	1,8 (1,8, 1,9)
Rizikos santykis ¹ (95 % PI)	0,32 (0,27, 0,39)	
p vertė ²	< 0,001	

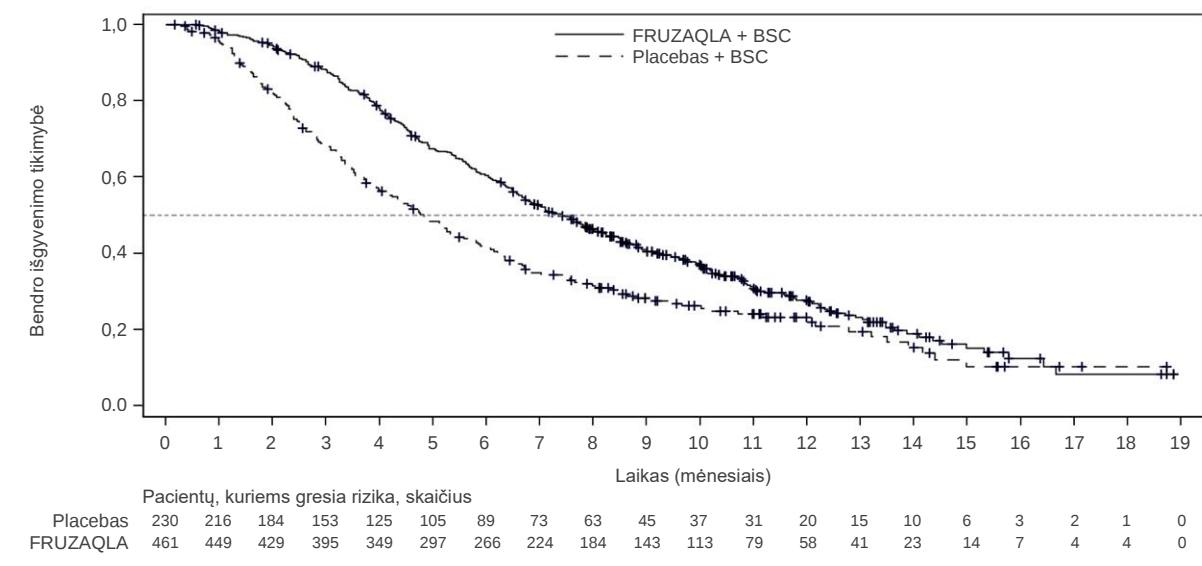
Sutrumpinimai: PI – pasikliautinis intervalas; HR – rizikos santykis; N – pacientų skaičius; OS – bendra išgyvenimo trukmė; PFS – laikas iki ligos progresavimo
OS ir PFS mediana apskaičiuotos naudojant *Kaplan-Meier* metodą.

¹ HR ir jo 95 % PI buvo apskaičiuoti naudojant stratifikuotą Cox proporcinės rizikos modelį (atsižvelgiant į stratifikacijos veiksnius), kuriame gydymo grupė buvo vienintelis kovariantas modelyje.

² p - vertė (dvipusė) buvo apskaičiuota taikant stratifikuotą „log-rank“ testą atsižvelgiant į stratifikacijos veiksnius.

³ Įvertino tyrėjas naudodamas RECIST, 1.1 versiją.

1 pav. Kaplan-Meier kreivė bendrai išgyvenimo trukmei FRESKO-2 tyrime



Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti FRUZAQLA tyrimų su visais metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suvartojus geriamojo frukvintinibo, laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje mediana (T_{max}) buvo maždaug 2 valandos. Antrasis frukvintinibo absorbcijos pikas pasiektas maždaug po 24 valandų nuo vaistinio preparato skyrimo. Po kartotinės dozės kartą per parą suvartojimo, frukvintinibo poveikis (C_{max} ir AUC_{0-24h}) dozės intervale nuo 1 iki 6 mg (nuo 0,2 iki 1,2 karto rekomenduojamos dozės) padidėjo proporcingai dozei. Solidiniais navikais sergantiems pacientams per kiekvieną 28 dienų ciklą vartojant po 5 mg frukvintinibo kartą per parą 21 dieną, po kurios daroma 7 dienų pertrauka, po 14 parų pasiekta frukvintinibo pusiausvyros būseną, o vidutinis vaistinio preparato kaupimasis remiantis AUC_{0-24h} buvo 4-is kartus didesnis nei po vienos dozės. Vartojant rekomenduojamą 5 mg frukvintinibo dozę frukvintinibo C_{max} ir AUC_{0-24h} geometrinis vidurkis (%CV) pusiausvyros būsenoje atitinkamai buvo 300 ng/ml (28 %) ir 5880 ng*val./ml (29 %).

Maisto poveikis

Palyginti su būseną nevalgius, labai riebus maistas sveikiems tiriamiesiems asmenims klinikinio požiūriu reikšmingo poveikio frukvintinibo farmakokinetikai neturi. Taigi, frukvintinibą galima vartoti pavalgius arba nevalgius.

Pasiskirstymas

Tiriamasis frukvintinibo pasiskirstymo tūris yra maždaug 48,5 l. *In vitro* maždaug 95 % frukvintinibo jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su žmogaus serumo albuminu.

Biotransformacija

Frukvintinibas metabolizuojamas daugelio fermentų, įskaitant CYP450 (CYP3A ir CYP2C pošeimius) bei ne CYP450 fermento sistemas. *In vivo* metabolizmo ir masės pusiausvyros [^{14}C] žymėto frukvintinibo tyrimas parodė, kad frukvintinibas žmogaus plazmoje iš esmės yra nepakitusios formos ir sudaro maždaug 72 % bendro plazmoje esančio kiekio, o veikiant CYP3A4 susidaręs frukvintinibo

N-demetilo metabolitas sudaro maždaug 17 % bendro plazmoje esančio kiekio. Kiti metabolizmo mechanizmai yra kelių taškų monooksidacija, O-demetilimas, N-demetilimas, O-dekvinazolino žiedo ir amido hidrolizė. II fazės metabolitai daugiausia yra gliukurono rūgštis ir I fazės produktų sieros rūgšties konjugatai.

In vitro sąlygomis atlikti tyrimai

Citochromo P450 fermentai:

CYP3A4 buvo pagrindinis fermentas tarp CYP izoformų, dalyvaujančių frukvintinibo metabolizme, o CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 indėlis buvo nedidelis. Frukvintinibas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A inhibitorius, taip pat nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP3A induktorius terapiniu požiūriu svarbiomis koncentracijomis.

Transporterio sistemos:

Frukvintinibas nėra P-glikoproteino (P-gp) substratas, organinius anijonus pernešantis baltymas (OATP)1B1 ar OATP1B3. Frukvintinibas *in vitro* slopino P glikoproteiną (P gp) ir atsparumo krūties vėžiui baltymą (BCRP) priklausomai nuo dozės ir įrodė, kad tirpumas vandenyje priklauso nuo pH. Terapiniu požiūriu svarbiomis koncentracijomis frukvintinibas nėra OATP1B1, OATP1B3, organinius anijonus pernešančio (OAT)1, OAT3, organinius katijonus pernešančio (OCT)2, daugelio vaistinių preparatų ir toksinų ekstruzijos baltymo (MATE)1 ar MATE2-K inhibitorius.

Eliminacija

Tiriamas frukvintinibo klirensas (CL/F) pacientams su išplitusiais solidiniais navikais, vartojantiems vieną dozę per parą, yra 14,8 ml/min. pusiausvyros būsenoje. Vidutinis frukvintinibo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 42 valandos.

Sveikiems tiriamiesiems asmenims suvartojus vieną 5 mg radioizotopu žymėto frukvintinibo dozę šlapime randama maždaug 60 % suvartotos dozės (0,5 % dozės sudaro nepakitęs frukvintinibas) ir 30 % suvartotos dozės išmatose (5 % dozės sudaro nepakitęs frukvintinibas).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizėmis, nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas [CrCL] nuo 30 iki 89 ml/min.) frukvintinibo farmakokinetikai kliniškai reikšmingos įtakos neturi. Atlikus farmakokinetikos tyrimą, neprisijungusio frukvintinibo AUC_{0-inf} ir C_{max} buvo panašūs tarp pacientų, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo (CrCL 30 – 59 ml/min, N = 8) arba sunkus (CrCL 15 – 29 ml/min, N = 8) inkstų nepakankamumas, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali (CrCL ≥ 90 ml/min, N = 8).

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizėmis, pacientams, kurių kepenų funkcija normali, ir pacientams, kurie serga nesunkiu kepenų nepakankamumu (bendras bilirubino kiekis ≤ VNR, o AST didesnis už VNR arba bendras bilirubino kiekis nuo > 1 iki 1,5 kartų viršija VNR su bet koku AST kiekiu), klinikiškai reikšmingų frukvintinibo farmakokinetikos skirtumų nepastebėta. Remiantis specialiu kepenų nepakankamumo farmakokinetikos tyrimu, tiriamiesiems asmenims su vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu (*Child Pugh B*), palyginti su tiriamaisiais asmenimis, kurių kepenų funkcija normali, suvartojus 2 mg geriamojo frukvintinibo klinikiškai reikšmingo pagal dozę normalizuoto frukvintinibo AUC skirtumo nepastebėta.

Amžius, kūno svoris, lytis ir rasė

Populiacijos farmakokinetikos analizės parodė, kad amžius (nuo 18 iki 82 metų), kūno svoris (nuo 48 iki 108 kg), lytis ir rasė klinikiškai reikšmingos įtakos frukvintinibo farmakokinetikai neturi.

Vaikų populiacija

Jaunesniems nei 18 metų amžiaus pacientams frukvintinibo farmakokinetikos tyrimų neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimuose toksinis poveikis pastebėtas, kai vidutinė frukvintinibo koncentracija plazmoje buvo mažesnė už žmonėms tikėtinas terapines koncentracijas.

Kartotinių dozių toksiškumas

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su gyvūnais pagrindinis poveikis tiksliniams organams buvo nustatytas virškinamajame trakte, kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemoje, imuninėje sistemoje, skeleto sistemoje (šlaunikaulis ir dantys), inkstuose, kraujodaros sistemoje ir antinksčiuose; manoma, kad jis susijęs su VEGFR slopinimo farmakologija ir (arba) VEGF signalų perdavimo grandinės nutraukimu. Visi pokyčiai po 4 savaičių išnyko netaikant gydymo, išskyrus skeleto sistemos pokyčius (lūžę / prarasti dantys).

Vaisingumo sutrikimas

Žiurkių vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrime atitinkamai maždaug 3,2 ir 0,8 karto didesnės už AUC žmogui dozės sumažino patinų ir patelių reprodukcinius indeksus. Tame pačiame tyrime stebėtas nuo dozės priklausomas gaišimo prieš implantaciją atvejų padažnėjimas.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių embrionų ir vaisiaus vystymosi tyrime subklinikinės, toksinio poveikio motinai nesukeliančios dozės, sukėlė embriotoksinę ir teratogeninę poveikį, pasireiškusį vaisiaus išoriniais, vidaus organų ir skeleto apsigimimais. Dažniausiai pasireiškė galvos, uodegos, liežuvio, kraujagyslių, širdies, užkrūčio liaukos ir skeleto (ypač slankstelių) vystymosi apsigimimų.

Genotoksiškumas

In vitro ir *in vivo* tyrimuose genotoksinio poveikio nepastebėta.

Kancerogenezė

Frukvintinibo kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Kukurūzų krakmolos
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Talkas (E553b)

Kapsulės apvalkalas (tik 1 mg kietosios kapsulės)

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Tartrazinas (E102)
Saulėlydžio geltonasis FCF (E110)

Kapsulės apvalkalas (tik 5 mg kietosios kapsulės)

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Alura raudonasis AC (E129)

Briliantinis mėlynasis FCF (E133)

Spausdinimo rašalas

Šelakas (E904)

Propilenglikolis (E1520)

Kalio hidroksidas

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas (45 ml) su polipropileno (PP) vaikams sunkiai atidaromu uždoriu ir DTPE drėgmę sugeriančia kasete, užpildyta silikageliu. Džioviklį reikia laikyti buteliuke.

Kiekviename buteliuke yra 21 kietoji kapsulė. Kiekvienas buteliukas supakuotas dėžutėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Airija

medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/24/1827/001

EU/1/24/1827/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. birželio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ 1 MG KIETŲJŲ KAPSULIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FRUZAQLA 1 mg kietosios kapsulės
frukvintinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg frukvintinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaisto sudėtyje yra tartrazino (E102) ir saulėlydžio geltonojo FCF (E110).
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

Neišimkite džioviklio iš buteliuko.
Nenurykite džioviklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1827/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

FRUZAQLA 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ 1 MG KIETOSIOS KAPSULĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FRUZAQLA 1 mg kietosios kapsulės
frukvintinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg frukvintinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaisto sudėtyje yra tartrazino (E102) ir saulėlydžio geltonojo FCF (E110).
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

Neišimkite džioviklio iš buteliuko.
Nenurykite džioviklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1827/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ 5 MG KIEŲŲŲ KAPSULIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FRUZAQLA 5 mg kietosios kapsulės
frukvintinibas

2. VEIKLIOJI MEDŲIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg frukvintinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŲIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaisto sudėtyje yra alura raudonojo AC (E129).
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŲDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŲTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŲS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

Neišimkite džioviklio iš buteliuko.
Nenurykite džioviklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1827/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

FRUZAQLA 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ 5 MG KIETOSIOS KAPSULĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FRUZAQLA 5 mg kietosios kapsulės
frukvintinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg frukvintinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaisto sudėtyje yra alura raudonojo AC (E129).
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Neišimkite džioviklio iš buteliuko.
Nenurykite džioviklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1827/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

FRUZAQLA 1 mg kietosios kapsulės

FRUZAQLA 5 mg kietosios kapsulės

frukvintinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra FRUZAQLA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant FRUZAQLA
3. Kaip vartoti FRUZAQLA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti FRUZAQLA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra FRUZAQLA ir kam jis vartojamas

FRUZAQLA sudėtyje yra veikliosios medžiagos frukvintinibo, tai yra priešvėžinio vaisto tipas, vadinamas kinazės inhibitoriumi.

FRUZAQLA vartojamas į kitas kūno sritis išplitusiu (metastazuojančiu) storosios arba tiesiosios žarnos (kolorektaliniu) vėžiu sergantiems pacientams gydyti. Jis vartojamas, kai kiti gydymo būdai neveikia arba netinka.

Kaip FRUZAQLA veikia

Kad galėtų augti, vėžio ląstelėms reikia naujų kraujagyslių. FRUZAQLA neleidžia navikams sudaryti naujų kraujagyslių ir taip sulėtina vėžio augimą bei plitimą.

Jei turite klausimų apie tai, kaip veikia šis vaistas arba kodėl šis vaistas buvo jums paskirtas, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant FRUZAQLA

FRUZAQLA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija frukvintinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti FRUZAQLA, jei jums pasireiškė bet kuri toliau išvardytų būklių.

- **Aukštas kraujospūdis.** Prieš paskirdamas šį vaistą ir jį vartojant gydytojas turi įsitikinti, kad jūsų kraujospūdis yra kontroliuojamas.
- Bet kokie **kraujavimo sutrikimai.** Pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia ar anksčiau pasireiškė kraujavimo sutrikimų arba vartojate varfariną, acenokumarolį ar kitus kraują skystinančius ir nuo kraujo krešulių apsaugančių vaistus.
- **Sunkūs skrandžio ir žarnyno sutrikimai** dėl žarnos sienelės prakiurimo (vadinamas virškinamojo trakto perforacija). Jei pasireiškė sunkių skrandžio ir žarnyno sutrikimų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Inkstų sutrikimai** (nustatomi iš to, kad šlapime yra baltymų).
- Bet kokie **odos sutrikimai**, tarp kurių paminėtini plaštakų delnų arba pėdų padų paraudimas, skausmas, patinimas arba pūslių.
- Neseniai buvęs **stiprus nepraeinantis galvos skausmas, regos sutrikimai, traukuliai arba pakitusi psichikos būklė** (pavyzdžiui, minčių susipainiojimas, atminties ar orientacijos praradimas). Jei pastebėjote ar aplink Jus esantys žmonės pastebėjo šių pokyčių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Turite neužgijusią žaizdą arba neseniai buvo atlikta arba planuojama chirurginė procedūra. FRUZAQLA gali turėti įtakos **žaizdų gijimui**.
- **Neseniai buvo problemų, susijusių su kraujo krešuliais** venose ir arterijose (kraujagyslių tipai), įskaitant insultą, širdies priepuolį, emboliją arba trombozę.

Kad išvengtų sunkesnių komplikacijų arba palengvintų Jūsų patiriamus simptomus, gydytojas gali paskirti kitų vaistų. Gydytojas gali atidėti kitos FRUZAQLA dozės vartojimą arba nutraukti gydymą FRUZAQLA.

Vaikams ir paaugliams

FRUZAQLA neskirtas gydyti į kitas kūno sritis išplitusį storosios arba tiesiosios žarnos vėžį vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir FRUZAQLA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate vaistus nuo tuberkuliozės ar tam tikrų kitų infekcijų, pavyzdžiui, rifampiciną.

Nėštumas

FRUZAQLA nėščioms moterims netirtas. Atsižvelgiant į FRUZAQLA veikimo būdą, nėštumo metu jis neturi būti vartojamas, nebent tai akivaizdžiai būtina, nes jis gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydytojas su jumis aptars su šio vaisto vartojimu nėštumo laikotarpiu susijusią galimą riziką.

Kontracepcija moterims

Vaisingos moterys gydymo metu ir mažiausiai 2 savaites po paskutinės FRUZAQLA dozės suvartojimo turėtų naudoti labai veiksmingas kontraceptines priemones. Pasitarkite su gydytoju, kokios kontraceptinės priemonės Jums tiktų labiausiai.

Žindymas

Pasakykite gydytojui, jei žindote kūdikį arba planuojate pradėti tai daryti. Nežinoma, ar FRUZAQLA išsiskiria į gydomų moterų pieną, todėl rizikos naujagimiams ar kūdikiams atmesti negalima. Nežindykite, kol vyksta gydymas šiuo vaistu ir mažiausiai 2 savaites po paskutinės FRUZAQLA dozės suvartojimo. Pasitarkite su gydytoju, kaip per šį laikotarpį maitinti kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

FRUZAQLA gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartoję FRUZAQLA galite jaustis pavargę. Jeigu patiriate simptomų, turinčių įtakos jūsų gebėjimui sukaupti dėmesį ir reaguoti, nevairuokite ir nevaldykite įrankių ar mechanizmų.

FRUZAQLA sudėtyje yra

tartrazino (E102) ir saulėlydžio geltonojo FCF (E110) tik 1 mg kapsulėse. Tai yra dažikliai, galintys sukelti alergines reakcijas.

Alura raudonojo AC (E129) tik 5 mg kapsulėse. Tai yra dažiklis, galintis sukelti alergines reakcijas.

3. Kaip vartoti FRUZAQLA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama dozė yra 5 miligramai (mg) kartą per parą, vartojant kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku, 21 dieną, po kurios daroma 7 dienų pertrauka (vaisto nevartojant). Tai yra 1 gydymo ciklas.

Atsižvelgdamas į tai, kaip reaguojate į gydymą, ir galimą šalutinį poveikį, gydytojas gali nurodyti sumažinti dozę arba trumpam ar visam laikui nutraukti gydymą.

Kaip vartoti FRUZAQLA

- FRUZAQLA vartokite su pavalgius arba nevalgius.
- Nurykite visą kapsulę, užgerdami vandeniu ar kitu gėrimu.
- Kapsulių nekramtykite, netirpinkite ir neatidarykite, nes galimas ne visos kapsulės vartojimo poveikis nežinomas.
- Jeigu jums sunku arba manote, kad bus sunku nuryti visą kapsulę, prieš pradėdami gydymą pasitarkite su gydytoju.

Kiek ilgai reikia vartoti FRUZAQLA

Gydytojas jus reguliariai tikrins. Įprastai FRUZAQLA vartojamas tol, kol vaistas veikia ir nepageidaujamas poveikis yra priimtinas.

Ką daryti pavartojus per didelę FRUZAQLA dozę?

Jei suvartojote daugiau nei jums paskirtą dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jums gali prireikti gydytojo pagalbos ir jis gali nutraukti FRUZAQLA vartojimą.

Pamiršus pavartoti FRUZAQLA

Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau nei 12 valandų, nevartokite praleistos dozės, o kitą dozę suvartokite, kaip numatyta.

Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko daugiau kaip 12 valandų, suvartokite praleistą dozę, o kitą dozę suvartokite, kaip numatyta.

Jeigu suvartoję FRUZAQLA vemiate, papildomos kapsulės nevartokite. Kitą dozę suvartokite įprastu laiku.

Prieš nutraukiant gydymą FRUZAQLA

Nenutraukite vaisto vartojimo, nebent tai padaryti nurodys gydytojas. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą gali pasireikšti toliau išvardyti nepageidaujami šalutiniai reiškiniai.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, **apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Aukštas kraujospūdis

Jeigu pasireiškė toliau išvardytų simptomų, pasakykite gydytojui:

- stiprus galvos skausmas;
- alpimo jausmas arba svaigulys;
- minčių susipainiojimas;
- stiprus skausmas krūtinėje.

Kraujavimas

FRUZAQLA gali sukelti gausų kraujavimą iš virškinamojo trakto, pavyzdžiui, skrandžio, gerklės, tiesiosios žarnos ar žarnyno. Jeigu atsirastų toliau išvardytų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- kraujas išmatose, juodos išmatos;
- kraujas šlapime;
- skrandžio skausmas;
- atsikosėjimas (vėmimas) krauju.

Sunkūs skrandžio ir žarnyno sutrikimai dėl virškinamojo trakto perforacijos

Gydymas FRUZAQLA gali lemti virškinamojo trakto perforacijų pasireiškimą.

Jeigu atsirastų toliau išvardytų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- atsikosėjimas (vėmimas) krauju;
- stiprus skrandžio (pilvo) skausmas arba nepraeinantis skrandžio skausmas;
- raudonos arba juodos išmatos.

Grįžtamasis smegenų tinimas (užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas)

Jeigu atsirastų toliau išvardytų simptomų, kreipkitės skubios pagalbos ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- galvos skausmas;
- minčių susipainiojimas;
- traukuliai;
- regos pokyčiai.

Kitas šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- atlikus kraujo tyrimą rastas sumažėjęs trombocitų (ląstelės padedančios krešėti kraujui) kiekis (trombocitopenija) – dėl to gali greitai atsirasti kraujosruvų arba pasireikšti kraujavimas;
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas (hipotirozė) – dėl to gali atsirasti nuovargis, didėti svoris, atsirasti odos ir plaukų pokyčių;
- svorio mažėjimas ir apetito praradimas (anoreksija);
- aukštas kraujospūdis (hipertenzija);
- balso pokyčiai arba užkimimas (disfonija);
- dažnas tuštinimasis arba laisvi viduriai (viduriavimas);
- skaudanti arba sausa burna, burnos opos (stomatitas);
- padidėjęs kepenų fermentų, įskaitant aspartataminotransferazę ir alaninaminotransferazę, aktyvumas, nustatomas kraujo tyrimais;

- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (nenormalus kepenų funkcinio tyrimo rezultatas);
- plaštakų delnų arba pėdų padų paraudimas, skausmas, pūslės ir patinimas (delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas);
- kaulų, raumenų, krūtinės arba kaklo skausmas (raumenų ir skeleto diskomfortas);
- sąnarių skausmas (artralgija);
- baltymai šlapime (proteinurija);
- silpnumas, energijos stoka, didelis nuovargis (astenija / nuovargis).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių infekcija (pneumonija);
- nosies ir gerklės (viršutinių kvėpavimo takų) infekcija;
- bakterinė infekcija;
- atlikus kraujo tyrimą rastas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija) – dėl to gali padidėti infekcijos rizika;
- atlikus kraujo tyrimą rastas sumažėjęs neutrofilų (baltųjų kraujo ląstelių tipas) kiekis (neutropenija) – dėl to gali padidėti infekcijos rizika;
- mažas kalio kiekis kraujyje, nustatomas tyrimais (hipokalemija);
- kraujavimas iš nosies (epistaksė);
- gerklės skausmas;
- kraujavimas iš virškinamojo trakto, pavyzdžiui, skrandžio, tiesiosios žarnos arba žarnyno (virškinamojo trakto kraujavimas);
- skrandžio prakiurimas (virškinamojo trakto perforacija);
- padidėjęs kasos fermentų aktyvumas, nustatomas kraujo tyrimais (gali rodyti kasos problemas);
- dantų, dantenų arba lūpų skausmas (burnos skausmas);
- bėrimas;
- burnos išopėjimas (gleivinės uždegimas).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- grįžtamasis smegenų tinimas (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas);
- skausmas skrandžio srityje, pykinimas, vėmimas ir karščiavimas – tai gali būti kasos uždegimo (pankreatito) simptomai;
- stiprus skausmas viršutinėje dešinėje arba centrinėje pilvo dalyje, pykinimas ir vėmimas, kurie gali būti tulžies pūslės uždegimo (cholecistito) simptomai;
- sulėtėjęs žaizdų gijimas.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- staigus, stiprus pilvo, krūtinės ar nugaros skausmas, kuris gali būti aortos sienelės plyšimo (aortos atsisluoksniavimo) simptomai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti FRUZAQLA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

FRUZAQLA sudėtis

FRUZAQLA 1 mg kietosios kapsulės

- Veiklioji medžiaga yra frukvintinibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg frukvintinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - kapsulės užpildas: kukurūzų krakmolos, mikrokristalinė celiuliozė (E460), talkas (E553b);
 - kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E171), tartrazinas (E102), saulėlydžio geltonasis FCF (E110);
 - spausdinimo rašalas: šelakas (E904), propilenglikolis (E1520), kalio hidroksidas, juodasis geležies oksidas (E172).

FRUZAQLA 5 mg kietosios kapsulės

- Veiklioji medžiaga yra frukvintinibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg frukvintinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - kapsulės užpildas: kukurūzų krakmolos, mikrokristalinė celiuliozė (E460), talkas (E553b);
 - kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E171), alura raudonasis AC (E129), briliantinis mėlynasis FCF (E133);
 - spausdinimo rašalas: šelakas (E904), propilenglikolis (E1520), kalio hidroksidas, juodasis geležies oksidas (E172).

FRUZAQLA išvaizda ir kiekis pakuotėje

FRUZAQLA 1 mg kietosios kapsulės (maždaug 16 mm ilgio) yra baltos su geltonu dangteliu ir įspaudu „HM013“ virš „1mg“.

FRUZAQLA 5 mg kietosios kapsulės (maždaug 19 mm ilgio) yra baltos su raudonu dangteliu ir įspaudu „HM013“ virš „5mg“.

Kiekviename buteliuke yra 21 kietoji kapsulė ir džioviklis. Džioviklis yra maža talpyklė, užpildyta drėgmę sugeriančia medžiaga, kad kapsulės būtų apsaugotos nuo drėgmės.

Džioviklį laikykite buteliuke. Nenurykite džioviklio.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
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

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

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.