

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FRUZAQLA 1 mg cietās kapsulas

FRUZAQLA 5 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

FRUZAQLA 1 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 1 mg frukvintiniba (fruquintinib).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 1 mg cietā kapsula satur 0,0247 mg tartrazīna (E102) un 0,0004 mg saulrieta dzeltenās FCF (E110) krāsvielu.

FRUZAQLA 5 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 5 mg frukvintiniba (fruquintinib).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 5 mg cietā kapsula satur 0,1829 mg alūra sarkanās AC (E129) krāsvielas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

FRUZAQLA 1 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīga, cieta, 3. izmēra želatīna kapsula (aptuvenais garums 16 mm) ar dzeltenu vāciņu un baltu korpusu, uz kura ar melnu tinti uzdrukāts "HM013" virs "1mg".

FRUZAQLA 5 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīga, cieta, 1. izmēra želatīna kapsula (aptuvenais garums 19 mm) ar sarkanu vāciņu un baltu korpusu, uz kura ar melnu tinti uzdrukāts "HM013" virs "5mg".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

FRUZAQLA monoterapijas veidā ir paredzēts pieaugušu pacientu ar metastātisku kolorektālu vēzi (mKRV) ārstēšanai, kuri iepriekš ārstēti ar pieejamām standarta terapijām, ieskaitot fluorpirimidīna, oksaliplatīna un irinotekāna bāzes ķīmijterapiju, anti-VEGF līdzekļus un anti-EGFR līdzekļus, un kuri ir progresējuši vai nepanes ārstēšanu ar trifluridīnu un tipiracilu vai regorafenibu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar FRUZAQLA ir jāuzsāk ārstam ar pretvēža terapijas pieredzi.

Devas

Ieteicamā frukvintiniba deva ir 5 mg (viena 5 mg kapsula) vienu reizi dienā, apmēram vienā un tajā pašā laikā katru dienu 21 dienas pēc kārtas, kam seko 7-dienas ilgs atpūtas periods, veidojot pilnu 28 dienu ciklu.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar frukvintinibu ir jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Izlaistas devas vai vemšana

Ja devas lietošana ir nokavēta par mazāk nekā 12 stundām, tā ir jālieto, un nākamā deva ir jālieto, kā plānots.

Ja devas lietošana ir nokavēta par vairāk nekā 12 stundām, tā ir jāizlaiž, un nākamā deva ir jālieto, kā plānots.

Ja pēc devas lietošanas pacientam rodas vemšana, pacients nedrīkst tajā pašā dienā lietot vēl vienu devu, bet nākamajā dienā jālieto parakstītā deva.

Devu pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Deva jāmodificē balstoties uz drošumu un panesamību. Frukvintiniba lietošana ir neatgriezeniski jāpārtrauc pacientiem, kuri nespēj panest 3 mg devu reizi dienā. Ieteicamais devu samazināšanas grafiks ir sniegts 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamais FRUZAQLA devu samazināšanas grafiks

Devu samazināšanas grafiks	Deva un grafiks	Kapsulu skaits un stiprums
Pirmā devas samazināšana	4 mg reizi dienā	Četras 1 mg kapsulas reizi dienā
Otrā devas samazināšana	3 mg reizi dienā	Trīs 1 mg kapsulas reizi dienā

Ieteicamās devu modifikācijas nevēlamu blakusparādību gadījumā ir sniegtas 2. tabulā.

2. tabula. Ieteicamās FRUZAQLA devu modifikācijas nevēlamu blakusparādību gadījumā

Blakusparādība	Smagums ¹	Devas modifikācija
Hipertensija	3. pakāpe	- Pārtraukt, ja ir 3. pakāpes hipertensija, lai gan ir uzsākta vai modificēta hipertensijas ārstēšana. - Ja hipertensija samazinās līdz 1. pakāpei vai sākotnējai vērtībai, atsākt, lietojot samazinātu devu, kā 1. tabulā. Ja pacientam pēc 3 mg dienā lietošanas vēl aizvien ir 3. pakāpes hipertensija, pilnībā jāpārtrauc lietošana.
	4. pakāpe	Pilnībā jāpārtrauc.

Blakusparādība	Smagums ¹	Devas modifikācija
Asiņošanas epizode	2. pakāpe	- Pārtraukt, līdz asiņošana pilnībā pazudīs vai samazināsies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. - Atsākt, lietojot samazinātu devu, kā 1. tabulā. Ja pacientam pēc 3 mg lietošanas dienā joprojām rodas 2. pakāpes asiņošanas gadījumi, pilnībā jāpārtrauc lietošana.
	≥ 3. pakāpe	Pilnībā pārtraukt.
Proteīnūrija	≥ 2 g / 24 stundās	- Pārtraukt, līdz proteīnūrija pilnībā izzūd vai ir < 1 g / 24 stundās (1. pakāpe) - Atsākt, lietojot samazinātu devu, kā 1. tabulā. Ja pacientam joprojām ir ≥ 2 g / 24 stundu proteīnūrija pēc 3 mg lietošanas dienā, pilnībā jāpārtrauc lietošana. Pilnībā jāpārtrauc nefrotiskā sindroma gadījumā.
Aknu darbības testu rezultātu novirzes	2. vai 3. pakāpes aknu funkcionālo testu novirzes	- Pārtraukt, līdz atjaunojas aknu funkcionālo testu novirzes līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim. - Atsākt, lietojot samazinātu devu, kā 1. tabulā. Ja pacientam joprojām rodas 2. vai 3. pakāpes aknu funkcionālo testu novirzes pēc 3 mg lietošanas dienā, pilnībā jāpārtrauc zāļu lietošana.
	≥ pakāpes 2. pakāpes paaugstināšanās (> 3 x NAR) alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās ar vienlaicīgu kopējo bilirubīna līmeņa paaugstināšanos > 2 x NAR, ja nav holestāzes; 4. pakāpes aknu funkcionālo testu novirzes	Pilnībā pārtraukt.
Palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms (PPES)	2. pakāpe	- Lietot balstterapiju. - Pārtraukt, līdz PPES samazināsies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. - Atsākt ar tā paša līmeņa devu.

Blakusparādība	Smagums ¹	Devas modifikācija
	3. pakāpe	- Lietot balstterapiju. - Pārtraukt, līdz PPES samazināsies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. - Atsākt, lietojot samazinātu devu, kā 1. tabulā. Ja pacientam joprojām rodas 3. pakāpes PPES pēc 3 mg lietošanas dienā, pilnībā jāpārtrauc lietošana.
Citas nevēlamas blakusparādības	3. pakāpe	- Pārtraukt, līdz samazināsies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. - Atsākt, lietojot samazinātu devu, kā 1. tabulā. Ja pacientam pēc 3 mg lietošanas dienā joprojām rodas citas 3. pakāpes nevēlamas blakusparādības, pilnībā jāpārtrauc lietošana.
	4. pakāpe	Pārtraukt. Apsvērt iespēju atsākt, lietojot samazinātu devu, kā 1. tabulā, ja toksicitāte samazinās līdz 1. pakāpei vai sākotnējai vērtībai, un iespējamais ieguvums pārsniedz risku.

¹Pakāpes atbilst nacionālā vēža institūta vispārējās terminoloģijas kritērijiem par blakusparādībām, versija 5.0 (*national cancer institute common terminology criteria for adverse events*, NCI CTCAE v5).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem, vai smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

FRUZAQLA nav ieteicama pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo FRUZAQLA nav pētītas šajā populācijā.

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devu pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriiskā populācija

FRUZAQLA nav piemērotas lietošanai pediatriiskā populācijā metastātiska kolorektāla zarnu vēža gadījumā.

Lietošanas veids

FRUZAQLA ir paredzēta iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas var lietot neatkarīgi no maltītes, un tās ir jānorij veselas.

Kapsulas nedrīkst košļāt, šķīdināt vai atvērt, jo nav zināma šādu izmaiņu iespējamā ietekme.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipertensija

Ir ziņots par hipertensiju, ieskaitot hipertensīvo krīzi pacientiem, kuri ārstēti ar frukvintinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms frukvintiniba terapijas uzsākšanas ir jānovēro un adekvāti jākontrolē esoša hipertensija saskaņā ar standarta medicīnas praksi.

Hipertensija ir jāārstē ar antihipertensīvām zālēm, un jāpielāgo frukvintiniba deva, ja nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu). Frukvintiniba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc, ja hipertensiju nav iespējams kontrolēt ar antihipertensīvām zālēm vai pacientam ir bijusi hipertensīvā krīze.

Hemorāģiski notikumi

Ir ziņots par asiņošanas notikumiem pacientiem, kuri ārstēti ar frukvintinibu, ieskaitot kuņģa un zarnu (KZ) trakta notikumus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc ārstēšanas ar frukvintinibu ziņots par nopietnām un dažreiz letāliem asiņošanas notikumiem.

Hematoloģiskais profils un koagulogramma ir jāuzrauga saskaņā ar standarta medicīnisko praksi pacientiem ar asiņošanas risku, ieskaitot pacientus, kas ārstēti ar antikoagulantiem vai vienlaicīgi ar citām zālēm, kas palielina asiņošanas risku. Ja asiņošana ir spēcīga un nepieciešama tūlītēja medicīniska iejaukšanās, frukvintiniba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kuņģa un zarnu perforācija

Attiecībā uz pacientiem, kas ārstēti ar frukvintinibu, ziņots par KZ perforācijas notikumiem, ieskaitot letālus gadījumus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas ar frukvintinibu laikā periodiski ir jāpārbauda KZ perforācijas simptomi.

Frukvintiniba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kam radusies KZ perforācija.

Proteīnūrija

Ar frukvintinibu ārstētiem pacientiem radās proteīnūrija.

Proteīnūrija ir jākontrolē saskaņā ar standarta medicīnisko praksi pirms ārstēšanas ar frukvintinibu sākšanas un tās laikā. Ja ar testeri tiek noteikta proteīnūrija ≥ 2 g / 24 stundās, iespējams būs nepieciešams pārtraukt lietošanu, pielāgot devu vai lietošanu pilnībā pārtraukt. Frukvintiniba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kam attīstās nefrotiskais sindroms (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms (PPES)

PPES ir visbiežāk ziņotā nevēlamā ar ādu saistītā blakusparādība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Diagnosticējot ≥ 2 . pakāpes ādas reakcijas, var būt nepieciešams pārtraukt lietot zāles, pielāgot devu vai pilnībā pārtraukt lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)

Klīniskajos pētījumos ziņots par PRES 1 (0,1 %) pacientam, kurš tika ārstēts ar frukvintinibu (skatīt arī 4.8. apakšpunktu). PRES ir reta neiroloģiska slimība, kas var izpausties ar galvassāpēm, krampjiem, letarģiju, apjukumu, izmainītām garīgajām funkcijām, aklumu un citiem redzes vai neiroloģiskajiem traucējumiem ar hipertensiju vai bez tās. PRES diagnosticēšanai nepieciešams veikt smadzeņu attēlveidošanas izmeklējumus, ieteicams ar kodolmagnētiskās rezonanses iekārtu (MRI). Ja pacientiem attīstās PRES, ieteicams pārtraukt lietot frukvintinibu, kā arī kontrolēt hipertensiju un īstenot citu simptomu balstterapiju.

Traucēta brūču dzīšana

Par traucētu brūču dzīšanu klīniskajos pētījumos ziņots 1 (0,1 %) pacientam, kurš tika ārstēts ar frukvintinibu.

Pacientiem ieteicams pārtraukt frukvintiniba lietošanu vismaz 2 nedēļas pirms operācijas. Frukvintiniba lietošanu nevajadzētu atsākt ātrāk kā 2 nedēļas pēc operācijas, atkarībā no klīniskajām indikācijām, ja ir pierādījumi par adekvātu brūču dzīšanu.

Artēriālie un vēnozie trombembolijas notikumi

Ārstēšanu ar frukvintinibu nav ieteicams uzsākt cilvēkiem, kuriem pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijuši trombembolijas notikumi (ieskaitot dziļo vēnu trombozi un plaušu emboliju anamnēzē), kā arī tiem, kuriem pēdējo 12 mēnešu laikā ir bijis insults un/vai transitoriska išēmiska lēkme. Ja ir aizdomas par artēriālo trombozi, frukvintiniba lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc.

Palīgvielas

Frukvintiniba 1 mg kapsulas satur tartrazīnu (E102) un saulrieta dzelteno FCF (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Frukvintiniba 5 mg kapsulas satur alūra sarkano AC (E129), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz frukvintiniba farmakokinētiku

CYP3A induktori

Frukvintinibu lietojot vienlaicīgi ar 600 mg rifampicīna (spēcīgs CYP3A induktors) vienu reizi dienā, frukvintiniba AUC_{inf} samazinājās par 65 % un samazināja C_{max} par 12 %. Ir jāizvairās no frukvintiniba lietošanas ar spēcīgiem un vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem.

CYP3A inhibitori

Frukvintinibu lietojot vienlaicīgi ar 200 mg itrakonazola (spēcīgs CYP3A inhibitors) divas reizes dienā, klīniski nozīmīgas frukvintiniba laukuma zem koncentrācijas–laika līknes (AUC) un C_{max} izmaiņas netika konstatētas. Lietojot vienlaicīgi ar CYP3A inhibitoriem, frukvintiniba devas pielāgošana nav nepieciešama.

Kuņģa skābes līmeni pazeminoši līdzekļi

Frukvintinibu lietojot vienlaicīgi ar 40 mg rabeprazola (protonu sūkņa inhibitors) vienu reizi dienā, klīniski nozīmīgas frukvintiniba AUC izmaiņas netika konstatētas. Frukvintinibau lietojot vienlaicīgi ar kuņģa skābes līmeni pazeminošām zālēm, devas pielāgošana nav ieteicama.

Frukvintiniba ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Zāles, kas ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāti

Vienu 150 mg devu dabigatrāna eteksilāta (P-gp substrāts) lietojot vienlaicīgi ar vienu 5 mg devu frukvintiniba, dabigatrāna AUC samazinājās par 9 %. P-gp substrātus lietojot vienlaicīgi ar frukvintinibu, devas pielāgošana nav ieteicama.

Zāles, kas ir krūts vēža rezistences proteīna (breast cancer resistance protein, BCRP) substrāti

Vienu 10 mg devu rosuvastatīna (BCRP substrāts) lietojot vienlaicīgi ar vienu 5 mg devu frukvintiniba, rosuvastatīna AUC samazinājās par 19 %. BCRP substrātiem, lietojot vienlaicīgi ar frukvintinibu, devas pielāgošana nav ieteicama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar frukvintinibu laikā un vismaz 2 nedēļas pēc pēdējās frukvintiniba devas jāiesaka lietot ļoti efektīvu kontracepciju.

Grūtniecība

Klīniskie dati par frukvintiniba lietošanu grūtniecēm nav pieejami.

Balstoties uz tā darbības mehānismu, frukvintinibs var kaitēt auglim. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, ieskaitot augļa anomālijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). FRUZAQLA grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar frukvintinibu.

Ja frukvintinibu lieto grūtniecības laikā vai pacientei ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, paciente ir jāinformē par iespējamu kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Frukvintiniba droša lietošana barošanas ar krūti laikā nav noteikta. Nav zināms, vai frukvintinibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Datu par frukvintiniba izdalīšanos dzīvnieku pienā nav. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar krūti.

Barošanu ar krūti vajadzētu pārtraukt ārstēšanas laikā un 2 nedēļas pēc pēdējās devas.

Fertilitāte

Nav datu par frukvintiniba ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka frukvintinibs, iespējams, ietekmē tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Frukvintinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc frukvintiniba lietošanas iespējams nogurums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās blakusparādības ir hipertensija (49,3 %), anoreksija (35,6 %), proteīnūrija (35,5 %), PPES (34,6 %), hipotireoze (32,4 %), disfonija (28,6 %), caureja (26,3 %) un astēnija (24,5 %).

Visbiežākās ≥ 3 . pakāpes blakusparādības bija hipertensija (19,1 %) un PPES (8,3 %).

Visbiežāk sastopamās nopietnās nevēlamās kuņģa un zarnu trakta blakusparādības bija asiņošana (1,5 %), pneimonija (1,5 %), hipertensija (1,5 %) un kuņģa un zarnu trakta perforācija (1,3 %).

Ārstēšana nevēlamo blakusparādību dēļ tika pārtraukta 7,6 % gadījumu. Visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija proteīnūrija (1,6 %).

Deva nevēlamo blakusparādību dēļ tika samazināta 20,5 % gadījumu. Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika samazināta deva, bija PPES (6,4 %), hipertensija (3,7 %) un proteīnūrija (3,4 %).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums ir balstīts uz apkopotiem datiem, kas iegūti klīniskajos pētījumos 911 pacientiem ar metastātisku mKRV. Pacienti saņēma vismaz 1 devu (5 mg) frukvintiniba monoterapijas (lietojot 5 mg vienu reizi dienā 3 nedēļas/nelietojot 1 nedēļu), lietošanas laika mediāna bija 3,68 mēneši.

Blakusparādības, par kurām ziņoja klīniskajos pētījumos vai frukvintiniba pēcreģistrācijas lietošanas laikā, ir uzskaitītas 3. tabulā, atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Nevēlamās blakusparādības katrā orgānu sistēmu klasē sakārtotas pēc sastopamības biežuma, pirmās nosaucot visbiežākās reakcijas. Sastopamības biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); un biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem pēcreģistrācijas datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas, sākot ar visnopietnāko no tām.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ar frukvintinibu ārstētiem pacientiem ar mKRV (N=911)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības Visas pakāpes
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Pneimonija Augšējo elpceļu infekcija ¹ Bakteriālas infekcijas ²
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Trombocitopēnija ³
	Bieži	Leikopēnija ⁴ Neitropēnija ⁵
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipotireoze ⁶
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Anoreksija ⁷
	Bieži	Hipokalēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Retāk	Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms*

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības Visas pakāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija ⁸
	Nav zināms	Aortas atslāņošanās [†]
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Disfonijs ⁹
	Bieži	Deguna asiņošana Sāpes rīklē ¹⁰
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja Stomatīts ¹¹
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana ¹² Kuņģa un zarnu trakta perforācija ¹³ Paaugstināts aizkuņģa enzīmu līmenis ¹⁴ Sāpes mutes dobumā ¹⁵
	Retāk	Pankreatīts ¹⁶
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis ¹⁷ Paaugstināts alanīnaaminotransferāzes līmenis
	Retāk	Holecistīts ¹⁸
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms
	Bieži	Izsitumi ¹⁹
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muskuļu un skeleta sistēmas diskomforts ²⁰ Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Proteīnūrija ²¹
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Astēnija Nogurums
	Bieži	Gļotādu iekaisums
	Retāk	Traucēta brūču dzīšana*, ²²

Drošuma dati ir balstīti uz visiem pacientiem ar mKRV, kuri saņēma vismaz 1 devu (5 mg) frukvintiniba monoterapijā (5 mg vienu reizi dienā 3 nedēļas/nelietojot 1 nedēļu) šajos apvienotajos pētījumos: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 ieskaitot atklāto Japānas drošuma vadošo kohortu; 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā.

[†]Ziņots pēcreģistrācijas periodā.

Šeit norādītie termini attiecas uz radniecīgu problēmu grupu, kas apraksta medicīnisku stāvokli, nevis vienu notikumu:

¹Augšējo elpceļu infekcija attiecas uz nazofaringītu, faringītu, augšējo elpceļu infekciju.

²Bakteriālas infekcijas attiecas uz asimptomātisku bakteriūriju, bakteriālu infekciju, bakteriūriju, flegmonu (celulītu), *Clostridium difficile* kolītu, *Clostridium difficile* infekciju, *Enterobacter* sepsi, *Escherichia* urīnceļu infekciju, folikulītu, furunkulu, paronīhiju, streptokoku faringītu, streptokoku bakterēmiju, bakteriālu urīnceļu infekciju, stafilokoku urīnceļu infekciju.

³Trombocitopēnija attiecas uz samazinātu trombocītu skaitu, trombocitopēniju.

⁴Leikopēnija attiecas uz leikopēniju, samazinātu balto asinsšūnu skaitu.

⁵Neitropēnija attiecas uz neitropēniju, samazinātu neitrofilu skaitu.

⁶Hipotireoze attiecas uz paaugstinātu tiroīdstimulējošā hormona līmeni, hipotireozi.

⁷Anoreksija attiecas uz samazinātu ēstgribu, svara zudumu.

⁸Hipertensija attiecas uz paaugstinātu diastolisko asinsspiedienu, paaugstinātu asinsspiedienu, diastolisko hipertensiju, hipertensiju, hipertensīvo krīzi.

⁹Disfonijs attiecas uz afoniju, disfonijs.

¹⁰Sāpes rīklē attiecas uz balsenes diskomfortu, sāpēm balsenē, orofaringeālu diskomfortu un orofaringeālām sāpēm.

¹¹Stomatīts attiecas uz aftozu čūlu, smaganu izčūlošanos, mutes dobuma izčūlošanos, stomatītu, mēles izčūlošanos.

- ¹²Kuņģa un zarnu trakta asiņošana attiecas uz anālās atveres asiņošanu, anastomožu asiņošanu, kuņģa asiņošanu, kuņģa un zarnu trakta asiņošanu, hematohezi, hemoroīdu asiņošanu, zarnu asiņošanu, kuņģa un zarnu trakta apakšējās daļas asiņošanu, taisnās zarnas asiņošanu, gremošanas trakta augšējās daļas asiņošanu.
- ¹³Kuņģa un zarnu trakta perforācija attiecas uz kuņģa perforāciju, kuņģa čūlas perforāciju, kuņģa un zarnu trakta perforāciju, zarnu perforāciju, resnās zarnas perforāciju, taisnās zarnas perforāciju, tievās zarnas perforāciju.
- ¹⁴Paaugstināts aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis attiecas uz paaugstinātu amilāzes līmeni, hiperamilazēmiju, hiperlipazēmiju, paaugstinātu lipāzes līmeni asinīs.
- ¹⁵Sāpes mutes dobumā attiecas uz smaganu sāpēm, sāpēm mutes dobumā, zobu sāpēm.
- ¹⁶Pankreatīts attiecas uz pankreatītu, akūtu pankreatītu.
- ¹⁷Paaugstināts kopējais bilirubīns attiecas uz paaugstinātu konjugēto bilirubīnu, paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs, paaugstinātu nekonjugētā bilirubīna līmeni asinīs, hiperbilirubinēmiju, dzelti, holestātisku dzelti.
- ¹⁸Holecistīts attiecas uz holecistītu, akūtu holecistītu, infekciozu holecistītu.
- ¹⁹Izsitumi attiecas uz izsitumiem, eritematoziem izsitumiem, makulāriem izsitumiem, makulopapulāriem izsitumiem, papulāriem izsitumiem, niezošiem izsitumiem.
- ²⁰Muskuļu un skeleta sistēmas diskomforts attiecas uz kaulu sāpēm, muskuļu spazmām, muskuļu un kaulu sāpēm krūškurvī, sāpēm muskuļos un skeletā, spranda sāpēm, sāpēm ekstremitātēs.
- ²¹Proteinūrija attiecas uz albuminūriju, proteīnu urīnā, proteīnūriju.
- ²²Traucēta brūču dzīšana attiecas uz traucētu dzīšanu, brūču atvēršanos.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Dati par atsevišķām blakusparādībām ir balstīti uz pacientiem, kuri saņēma vismaz 1 devu (5 mg) frukvintiniba (5 mg vienu reizi dienā 3 nedēļas/nelietojot 1 nedēļu) trijos randomizētos placebo kontrolētos pētījumos (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Rīcība šī nevēlamo blakusparādību gadījumā ir aprakstīta 4.4. apakšpunktā.

Hipertensija

Par hipertensiju ziņoja 47,4 % pacientu frukvintiniba grupā. Apmēram puse no šiem notikumiem radās pirmajās 2 nedēļās pēc frukvintiniba lietošanas sākuma. Par ≥ 3 . pakāpes hipertensiju ziņots attiecībā uz 18,4 % pacientu frukvintiniba grupā. Laika līdz sākumam mediāna ar frukvintinibu ārstētiem pacientiem bija 15 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 7,6 mēnešiem). Trim (0,4 %) ar frukvintinibu ārstētajiem pacientiem bija hipertensīvā krīze. Lielākajā daļā gadījumu atveseļošanās notika pēc lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas, kas notika attiecīgi 3,1 % un 3,7 % gadījumu. 0,5 % pacientu hipertensijas dēļ ārstēšanu pilnībā pārtrauca.

Hemorāģiski notikumi

Par asiņošanas notikumiem ziņoja 26,5 % pacientu frukvintiniba grupā un 14,6 % pacientu placebo grupā. Lielākā daļa asiņošanas notikumu ar frukvintinibu ārstētajiem pacientiem bija vieglas vai vidēji smagas (≥ 3 . pakāpes asiņošanas notikumu sastopamības biežums bija 2,0 % frukvintiniba grupā). Laika mediāna līdz sākumam ar frukvintinibu ārstētiem pacientiem bija 23 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 9,8 mēnešiem). Par letālām asiņošanas notikumiem ziņoja 0,5 % pacientu frukvintiniba grupā. Hemorāģijas notikumu dēļ zāļu lietošanu pārtrauca 1,2 % gadījumu. Visbiežāk sastopamās hemorāģiskās reakcijas bija kuņģa un zarnu trakta asiņošana (7 %) un deguna asiņošana (5,6 %). Visbiežāk ziņotā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija kuņģa un zarnu trakta asiņošana, par kuru ziņoja 1,5 % pacientu frukvintiniba grupā, salīdzinot ar 0,5 % pacientu placebo grupā.

Kuņģa un zarnu (KZ) perforācija

Par KZ perforācijas notikumiem ziņoja 1,5 % pacientu frukvintiniba grupā. Par letālu perforāciju ziņoja 0,1 % pacientu frukvintiniba grupā. Visbiežāk sastopamie KZ notikumi bija zarnu perforācija (0,8 %). KZ perforācijas dēļ zāļu lietošanu pārtrauca 1,0 % pacienti.

Proteinūrija

Par proteinūriju ziņoja 32,9 % pacientu frukvintiniba grupā. Lielākajā daļā notikumu ar frukvintinibu ārstētajiem pacientiem proteinūrija bija viegla vai vidēji smaga (≥ 3 . pakāpes proteinūrija radās 2,8 % frukvintiniba grupā). Laika līdz sākumam mediāna ar frukvintinibu ārstētiem pacientiem bija 28 dienas

(diapazons: no 6 dienām līdz 1,3 gadiem). Lielākajā daļā notikumu proteīnūrija izzuda pēc tam, kad tika pārtraukta lietošana vai samazināta deva. 1,8 % pacientu, kuri tika ārstēti ar frukvintinību, proteīnūrijas dēļ terapija tika pilnībā pārtraukta.

Palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms (PPES)

Par palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindromu ziņoja 32,7 % pacientu frukvintinība grupā. ≥ 3 . pakāpes PPES sastopamības biežums frukvintinība grupā bija 8,5 %. Laika līdz sākumam mediāna ar frukvintinību ārstētiem pacientiem bija 20 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 7,4 mēnešiem). Lielākajā daļā notikumu atveseļošanās notika pēc lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas, kas notika attiecīgi 6,4 % un 6,3 % gadījumu. 0,5 % pacientu, kuriem ārstēja PPES, zāļu lietošana tika pilnībā pārtraukta.

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)

Tika ziņots par vienu (0,1 %) PRES (4. pakāpes) gadījumu pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma frukvintinība monoterapiju. Par PRES ziņoja arī pēcreģistrācijas periodā. Visi PRES notikumi izzuda pēc ārstēšanas un zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Hipotireoze

Par hipotireozi ziņoja 31,5 % pacientu frukvintinība grupā. ≥ 3 . pakāpes vairogdziedzera darbības traucējumu sastopamības biežums frukvintinība grupā bija zems (0,3 %). Laika līdz sākumam mediāna ar frukvintinību ārstētiem pacientiem bija 56 dienas (diapazons: no 18 dienām līdz 1,4 gadiem). Neviena notikums neizraisīja devas samazināšanu vai lietošanas pārtraukšanu.

Infekcijas

Par infekcijām ziņoja 23,4 % pacientu frukvintinība grupā un 13,3 % pacientu placebo grupā. Lielākajai daļai ar frukvintinību ārstēto pacientu infekcijas bija vieglas vai vidēji smagas. (≥ 3 . pakāpes infekcijas sastopamība bija 6 % frukvintinība grupā). Par nopietnām infekcijām ziņots 4,1 % pacientu un letālām infekcijām ziņoja 1,0 % pacientu frukvintinība grupā. Infekciju, kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, sastopamības biežums bija 0,9 %. Visbiežāk sastopamās infekcijas bija elpceļu infekcijas (5,0 %). Visbiežāk ziņotā nopienā infekcija bija pneimonijs (1,4 %).

Novirzes aknu funkciju testu rezultātos

Par aknu darbības testu novirzēm ziņoja 36,4 % pacientu frukvintinība grupā un 23,5 % pacientu placebo grupā. Lielākajai daļai ar frukvintinību ārstēto pacientu aknu un žults izvades traucējumi bija viegli vai vidēji smagi (≥ 3 pakāpes aknu darbības testu novirzes bija 8,8 % pacientu frukvintinība grupā). Visbiežāk sastopamās aknu darbības testu novirzes bija ASAT līmeņa paaugstināšanās (18,1 %), kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (18,3 %) un ALAT līmeņa paaugstināšanās (15,5 %). Laika līdz sākumam mediāna ar frukvintinību ārstētiem pacientiem bija 28 dienas (diapazons: no 4 dienām līdz 12 mēnešiem). Par nopietnām aknu darbības testu rezultātu novirzēm ziņoja 2,3 % pacientu un letālām aknu funkciju testu novirzēm ziņots 0,3 % pacientu frukvintinība grupā. Aknu darbības testu novirzes izraisīja devas lietošanas pārtraukšanu un devas samazināšanu attiecīgi 4,6 % un 2,0 % pacientu, bet lietošanas neatgriezenisku pārtraukšanu – 1,5 % pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pētītā augstākā frukvintiniba deva bija 6 mg dienā.

Frukvintiniba pārdozēšanas izpausmes nav zināmas, un antidots pret frukvintiniba pārdozēšanu nav zināms. Frukvintiniba pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc frukvintiniba lietošana, jāveic vispārējie atbalstoši pasākumi un jānovēro pacientu līdz klīniskā stāvokļa stabilizācijai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, vaskulārā endotēlija augšanas faktora receptoru (VEGFR) tirozīnkināzes inhibitori: L01EK04

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Frukvintinibs ir selektīvs tirozīnkināzes VEGFR -1, -2 un -3 inhibitors ar pretvēža darbību, nomācot audzēja angiogēzi.

Sirds elektrofizioloģija

Lietojot ieteicamās frukvintiniba devas, netika konstatēta atbilstoši sirdsdarbības ātrumam koriģētā QT (QTc) intervāla (> 10 milisekundes) pagarināšanās. Koncentrācijas-QT analīzē (N=205) neliecināja par saistību starp frukvintiniba koncentrāciju plazmā un QTc intervāla izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kopā ar labāko balstterapiju (*best supportive care*, BSC) lietota frukvintiniba drošumu un efektivitāti vērtēja vienā randomizētā, placebo kontrolētā, dubultmaskētā, III fāzes pētījumā (FRESCO-2) pacientiem ar mKRV, kuri iepriekš bija ārstēti ar uz oksaliplatīnu vai irinotekānu, vai uz citām zālēm balstītu ķīmijterapiju. Frukvintiniba klīniskā efektivitāte pētījumos FRESCO-2 ir aprakstīta tālāk tekstā.

Pētījums FRESCO-2

Frukvintiniba klīnisko efektivitāti un drošumu vērtēja globālā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, daudzcentru, III fāzes pētījumā (FRESCO-2), kurā piedalījās 691 pacients ar mKRV, kas iepriekš bija ārstēti ar atzītām standarta terapijām, ieskaitot ķīmijterapiju, kuras pamatā bija fluorpirimidīns, oksaliplatīns un irinotekāns; anti-VEGF bioloģisko terapiju; anti-EGFR terapiju, ja savvaļas tipa RAS, un audzējs bija progresējis vai pacients nepanesa trifluridīnu/tipiracilu un/vai regorafenibu. Pacienti tika atzīti par tādiem, kas nepanes trifluridīnu/tipiracilu vai regorafenibu, ja viņi saņēma vismaz 1 katra līdzekļa devu, bet terapija tika pārtraukta citu iemeslu, nevis progresējošas slimības dēļ. Pacienti ar MSI-H vai dMMR audzējiem iepriekš tika ārstēti ar imūno kontrolpunktu inhibitoriem, un pacienti ar BRAF V600E mutācijas saturošiem audzējiem iepriekš tika ārstēti ar BRAF inhibitoru, ja tāds bija reģistrēts un pieejams pacienta attiecīgajā valstī vai reģionā. Randomizācija tika stratificēta atbilstoši iepriekšējai terapijai (trifluridīns/tipiracils, salīdzinot ar regorafenibu, salīdzinot ar trifluridīnu/tipiracilu un regorafenibu), RAS statusam (savvaļas tipa, salīdzinot ar mutējušu) un metastātiskas slimības ilgumam (≤ 18 mēneši, salīdzinot ar > 18 mēnešiem).

Pacienti, kuriem pēc Austrumu Kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalas vispārējais veselības stāvoklis ≥ 2 , ar kreisā kambara izviedes frakciju ≤ 50 %, sistolisko asinsspiedienu > 140 mm Hg vai diastolisko asinsspiedienu > 90 mm Hg, proteīnu urīnā ≥ 1 g/24 h vai ķermeņa masu < 40 kg no pētījuma tika izslēgti. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS). Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS), ko vērtēja pētnieks, saskaņā ar Atbildes reakcijas

vērtēšanas kritēriju norobežotu audzēju gadījumā (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1. versiju, un citi papildinošie sekundārie mērķa kritēriji ietvēra slimības kontroles rādītāju.

Kopā tika randomizēts 691 pacients (2:1), kurš lietoja vai nu 5 mg frukvintiniba iekšķīgi vienu reizi dienā (N=461) un BSC vai placebo iekšķīgi vienu reizi dienā (N=230) un BSC (turpmāk tekstā attiecīgi: frukvintinibs un placebo). Terapija ilga 21 dienu, kam sekoja 7 dienu pauze, veidojot 28 ārstēšanas ciklu.

691 randomizētā pacienta vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons: no 25, līdz 86), bet 47 % bija 65 gadus veci un vecāki. 55,7 % pacientu bija vīrieši, 80,9 % bija baltās rases un ECOG veiktspējas statuss bija 0 (43,1 %) vai 1 (56,9 %). Saskaņā ar ziņojumiem, iestājoties pētījumā, RAS savvaļas tipa mutācija bija 36,9 % pacientu. Metastātiskas slimības ilguma mediāna bija 39 mēneši (diapazons no 6 mēnešiem līdz 16,1 gadiem). Iepriekš veikto metastātiskas slimības ārstēšanas kursu mediāna bija 4 (diapazons: no 2 līdz 16 kursiem).

Papildus ārstēšanai ar ķīmijterapiju, kuras pamatā bija fluoropirimidīns, oksaliplatīns un irinotekāns, 96,4 % pacientu iepriekš saņēma anti-VEGF terapiju, 38,8 % iepriekš saņēma anti-EGFR terapiju, 52,2 % saņēma trifluridīnu/tipiracilu un 8,4 % saņēma regorafenibu un 39,4 % saņēma gan trifluridīnu/tipiracilu, gan regorafenibu, 4,6% saņēma imūnterapiju un 2,3 % saņēma BRAF inhibitoru.

Pētījumā FRESCO-2, pievienojot frukvintinibu BSC, rezultāts bija statistiski ticams OS un PFS uzlabojums, salīdzinot ar placebo un BSC (skatīt 4. tabulu un 1. attēlu).

4. tabula: Pētījumu FRESCO-2 efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs	Frukvintinibs (N = 461)	Placebo (N = 230)
OS		
Mediāna mēnešos (95 % TI)	7,4 (6,7, 8,2)	4,8 (4,0, 5,8)
Riska attiecība ¹ (95 % TI)	0,66 (0,55, 0,80)	
p-vērtība ²	< 0,001	
PFS ³		
Mediāna mēnešos (95 % TI)	3,7 (3,5, 3,8)	1,8 (1,8, 1,9)
Riska attiecība ¹ (95 % TI)	0,32 (0,27 līdz 0,39)	
p-vērtība ²	< 0,001	

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; RA=riska attiecība; N=pacientu skaits; OS=kopējā dzīvildze; PFS=dzīvildze bez slimības progresēšanas

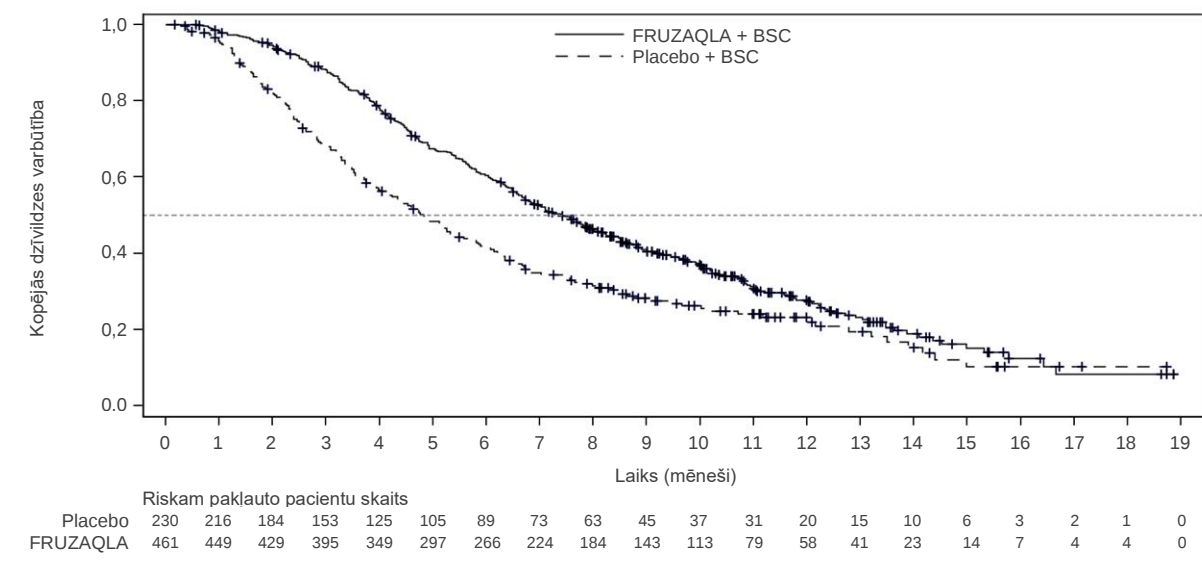
OS un PFS mediāna tika aprēķināta izmantojot Kaplana–Meiera metodi.

¹RA un tās 95 % TI aprēķināja, izmantojot stratificētu Cox proporcionālā riska modeli (atbilstoši stratifikācijas faktoriem), kurā terapijas grupa ir modeļa vienīgā kovariante.

²p-vērtība (2-virzienu) tika aprēķināta, izmantojot stratificētu log-rank testu, lai ņemtu vērā stratifikācijas faktorus.

³Vērtēja pētnieks, saskaņā ar RECIST 1.1. versiju

1. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meiera līkne pētījumā FRESCO-2



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par FRUZAQLA visās pediatriskās populācijas apakšgrupās metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc frukvintiniba lietošanas laika mediāna līdz maksimālās frukvintiniba koncentrācijas sasniegšanai plazmā (T_{max}) bija aptuveni 2 stundas. Frukvintiniba otrais absorbcijas maksimums bija apmēram 24 stundas pēc zāļu lietošanas. Pēc atkārtotas lietošanas vienu reizi dienā frukvintiniba iedarbība (C_{max} un AUC_{0-24h}) palielinājās proporcionāli devai 1 līdz 6 mg devu diapazonā (0,2–1,2 reizes vairāk par ieteicamo devu). Pēc 5 mg frukvintiniba lietošanas vienu reizi dienā 21 dienu ar 7 dienu pārtraukumu katrā 28 dienu ciklā pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem frukvintiniba līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta pēc 14 dienām, un vidējā uzkrāšanās, balstoties uz AUC_{0-24h} , bija 4 reizes lielāka, salīdzinot ar vienu devu. Lietojot ieteicamo 5 mg frukvintiniba devu, ģeometriskā vidējā vērtība (% CV) C_{max} un AUC_{0-24h} frukvintinībam līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 300 ng/ml (28 %) un 5880 ng*h/ml (29 %).

Pārtikas ietekme

Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, maltītei ar augstu tauku saturu nebija klīniski nozīmīga ietekme uz frukvintiniba farmakokinētiku veseliem cilvēkiem. Frukvintinību var lietot neatkarīgi no maltītes.

Izkliede

Frukvintiniba šķietamais izklijes tilpums ir aptuveni 48,5 l. Ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 95 % frukvintiniba *in vitro*, un tie galvenokārt ir saistīti ar cilvēka seruma albumīnu.

Biotransformācija

Frukvintinību metabolizē vairāki enzīmi, ieskaitot CYP450 (CYP3A un CYP2C apakšgrupas) un citas enzīmu sistēmas, kas nav CYP450. Pētījums par *in vivo* metabolisma un masas līdzsvaru, izmantojot [^{14}C] iezīmētu frukvintinību, parādīja, ka frukvintinībs cilvēka plazmā eksistē galvenokārt tā neizmainītajā formā, kas atbilst apmēram 72 % iedarbībai plazmā, bet CYP3A4-mediētais

frukvintiniba N-demetilmetabolīts atbilst apmēram 17 % kopējās iedarbības plazmā. Citi metabolisma ceļi ir daudzcentru monooksidācija, O-demetilācija, N-demetilācija, O-dehinazolīna gredzens un amīdu hidrolīze. II fāzes metabolīti ir galvenokārt I fāzes produktu glikuronskābes un sērskābes konjugāti.

Pētījumi in vitro

Citohroma P450 enzīmi

CYP3A4 bija galvenais enzīms starp frukvintiniba metabolismā iesaistītajām CYP izoformām ar nelielu CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 devu.

Frukvintinibs nav ne CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A inhibitors, ne CYP1A2, CYP2B6, CYP3A induktors terapeitiski nozīmīgās koncentrācijās.

Transportvielu sistēmas

Frukvintinibs nav P-glikoproteīna (P-gp), organisko anjonu transportproteīnu (OATP)1B1 vai OATP1B3 substrāts. Frukvintinibs *in vitro* inhibēja P glikoproteīnu (P gp) un krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP) no devas atkarīgā veidā un uzrādīja no pH atkarīgu šķīdību ūdenī.

Frukvintinibs nav OATP1B1, OATP1B3, organisko anjonu transportētāja (OAT)1, OAT3, organisko katjonu transportētāja (OCT)2, vairākszāļu un toksīnu ekstrūzijas proteīnu (MATE)1 un MATE2-K inhibitors terapeitiski nozīmīgās koncentrācijās.

Eliminācija

Frukvintiniba šķietamais klīrenss (CL/F) ir 14,8 ml/min līdzsvara koncentrācijā pēc lietošanas vienu reizi dienā pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem. Frukvintinibs vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 42 stundas.

Pēc radioloģiski iezīmētas vienas frukvintiniba 5 mg devas lietošanas veselām pētāmajām personām apmēram 60 % devas konstatēja urīnā (0,5 % devas kā neizmainītu frukvintinību) un 30 % devas konstatēja izkārnījumos (5 % devas kā neizmainīts frukvintinibs).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [KrKL] no 30 līdz 89 ml/min) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz frukvintiniba farmakokinētiku. Farmakokinētikas pētījumā nesaistītā frukvintiniba AUC_{0-inf} un C_{max} bija līdzīgs starp pacientiem ar normālu nieru darbību (KrKL $\geq$ 90 ml/min, N = 8) un pacientiem ar vidēji smagiem (KrKL 30–59 l/min, N = 8) un smagiem (KrKL 15–29 ml/min, N = 8) nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, netika konstatētas klīniski nozīmīgas frukvintiniba farmakokinētikas atšķirības starp pacientiem ar normālu aknu darbību un pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $\leq$ NAR ar ASAT > NAR vai kopējais bilirubīns > 1–1,5 reizes NAR ar jebkuru ASAT). Balstoties uz īpašu pētījumu par aknu darbības traucējumiem, pēc vienas 2 mg frukvintiniba devas lietošanas iekšķīgi netika konstatētas klīniski nozīmīgas atbilstoši devai normalizētā frukvintiniba AUC atšķirības pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh B), salīdzinot ar personām ar normālu aknu darbību.

Vecums, ķermeņa masa, dzimums un rase

Populācijas farmakokinētikas analīzes pierādīja, ka vecumam (no 18 līdz 82 gadiem), ķermeņa masai (no 48 līdz 108 kg), dzimumam un rasei nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz frukvintiniba farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Frukvintiniba pētījumi personām līdz 18 gadu vecumam nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes un reproduktīvās toksicitātes pētījumos toksisku ietekmi novēroja, kad frukvintiniba vidējā koncentrācija plazmā bija mazāka par sagaidāmo terapeitisko koncentrāciju cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitāte

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos galvenie mērķa orgāna efekti tika novēroti kuņģa un zarnu traktā, aknu un žults izvades sistēmā, imūnsistēmā, skeleta sistēmā (augšstilba kauli un zobi), nierēs, asinsrades sistēmā un virsnierēs un tā, šķiet, ir saistīta ar farmakoloģisko VEGFR inhibīciju un/vai VEGF signālmehānismu izjaukšanu. Visa veida ietekme pārgāja 4 nedēļu laikā bez ārstēšanas, izņemot skeleta sistēmu (lauzti/zaudēti zobi).

Fertilitātes traucējumi

Fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījumā žurkām mātišu un tēviņu reproduktīvais indekss bija samazināts ekspozīcijās, kas atbilda aptuveni 3,2 un 0,8 cilvēka AUC. Tajā pašā pētījumā novēroja no devas atkarīgu pirmsimplantācijas zuduma pieaugumu.

Reproduktīvā toksicitāte

Žurku embriju un augļu attīstības pētījumā tika novērota embriotoksiska un teratogēna ietekme subklīniskos ekspozīcijas līmeņos bez pārmērīgas mātišu toksicitātes; ietekme izpaudās kā augļa ārējas, iekšējo orgānu un skeleta anomālijas. Anomālijas ietekmēja galvenokārt galvu, asti, mēli, asinsvadus, sirdi, aizkrūts dziedzeri un skeletu attīstības gaitā (īpaši muguras skriemeļus).

Genotoksicitāte

Pētījumos *in vitro* un *in vivo* pierādījumi par genotoksicitāti netika konstatēti.

Kanceroģenēze

Kanceroģenēzes pētījumi ar frukvintinibu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas sastāvs

Kukurūzas ciete
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Talks (E553b)

Kapsulas apvalks (tikai 1 mg cietās kapsulas)

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Tartrazīns (E102)
Saulrieta dzeltenais FCF (E110)

Kapsulas apvalks (tikai 5 mg cietās kapsulas)

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Alūra sarkanais AC (E129)
Briljantzilais FCF (E133)

Drukas tinte

Šellaka (E904)
Propilēnglikols (E1520)
Kālija hidroksīds
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele (45 ml) ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) vāciņu un ABPE desikanta kaseti, kurā ir silikagels. Desikants ir jāatstāj pudelītē.

Katrā pudelē ir 21 cietā kapsula. Katra pudele ir iepakota kartona kastītē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/24/1827/001

EU/1/24/1827/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 20. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE 1 MG CIETAJĀM KAPSULĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FRUZAQLA 1 mg cietās kapsulas
fruquintinib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 1 mg frukvintiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur tartrazīnu (E102) un saulrieta dzeltenu FCF (E110).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Desikantu nedrīkst ņemt ārā no pudeles.
Desikantu nedrīkst norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/24/1827/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

FRUZAQLA 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES ETIĶETE 1 MG CIETAJĀM KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FRUZAQLA 1 mg cietās kapsulas
fruquintinib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 1 mg frukvintiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur tartrazīnu (E102) un saulrieta dzeltenu FCF (E110).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Desikantu nedrīkst ņemt ārā no pudeles.
Desikantu nedrīkst norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/24/1827/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE 5 MG CIETĀS KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FRUZAQLA 5 mg cietās kapsulas
fruquintinib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 5 mg frukvintiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur alūra sarkano AC (E129).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Desikantu nedrīkst ņemt ārā no pudeles.
Desikantu nedrīkst norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/24/1827/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

FRUZAQLA 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES ETIĶETE 5 MG CIETAJĀM KAPSULĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FRUZAQLA 5 mg cietās kapsulas
fruquintinib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 5 mg frukvintiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur alūra sarkano AC (E129).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Desikantu nedrīkst ņemt ārā no pudeles.
Desikantu nedrīkst norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/24/1827/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

FRUZAQLA 1 mg cietās kapsulas

FRUZAQLA 5 mg cietās kapsulas
fruquintinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir FRUZAQLA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms FRUZAQLA lietošanas
3. Kā lietot FRUZAQLA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt FRUZAQLA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir FRUZAQLA un kādam nolūkam tās lieto

FRUZAQLA satur aktīvo vielu frukvintinibu, pretvēža zāļu veidu, ko dēvē par kināzes inhibitoru.

FRUZAQLA lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar resnās vai taisnās zarnas vēzi (kolorektālu vēzi), kas ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām (metastātisks vēzis). To lieto, ja citas terapijas nav bijušas iedarbīgas vai arī citas terapijas Jums nav piemērotas.

Kā FRUZAQLA darbojas

Vēža šūnām ir nepieciešami jauni asinsvadi, lai tās augtu. FRUZAQLA neļauj audzējiem veidot jaunus asinsvadus, tādējādi palēnina vēža augšanu un izplatīšanos.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par šo zāļu darbību vai par to, kāpēc šīs zāles ir Jums parakstītas, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

2. Kas Jums jāzina pirms FRUZAQLA lietošanas

Nelietojiet FRUZAQLA šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret frukvintinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms FRUZAQLA lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir kāds no šeit norādītajiem stāvokļiem:

- **Augsts asinsspiediens.** Pirms sākt ārstēšanu un šo zāļu lietošanas laikā ārsts pārlicināsies, ka Jūsu asinsspiediens tiek kontrolēts.

- Jebkādi **ar asiņošanu saistīti traucējumi**. Izstāstiet ārstam, ja Jums jebkad ir bijuši ar asiņošanu saistīti traucējumi vai arī Jūs lietojat varfarīnu, acenokumarolu vai citas zāles, lai šķidrinātu asinis un novērstu asins recekļu veidošanos.
- **Smagi kuņģa un zarnu traucējumi**, ko izraisījis caurums gremošanas trakta sienā (tā sauktā kuņģa un zarnu trakta perforācija). Ja Jums rodas smagi kuņģa un zarnu traucējumi, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- **Nieru darbības traucējumi** (par kurām liecina proteīnu klātbūtne urīnā).
- Jebkādas **ādas slimības**, kas var izpausties kā apsārtums, sāpes, pietūkums un čūlas uz plaukstām un pēdu pamatnēm.
- Nesenas **smagas un nepārejošas galvassāpes, redzes traucējumi, krampji vai izmainīts garīgais stāvoklis** (kā, piemēram, apjukums, atmiņas zudums vai orientācijas zudums). Ja Jūs vai cilvēki Jums apkārt pamanāt šādas izmaiņas, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- Nesadzījusi brūce vai nesen ir veikta vai drīzumā tiks veikta ķirurģiska iejaukšanās. FRUZAQLA var ietekmēt Jūsu **brūču dziļšanu**.
- **Neseni ar asins recekļiem** vēnās un artērijās (asinsvadu veidi) **saistīti traucējumi**, ieskaitot insultu, sirdslēkmi, emboliju un trombozi.

Ārsts, iespējams, Jums nozīmēs citas zāles, lai novērstu smagākas komplikācijas un samazinātu simptomus. Ārsts var atlikt nākamās FRUZAQLA devas ievadīšanu vai pārtraukt ārstēšanu ar FRUZAQLA.

Bērni un pusaudži

FRUZAQLA nav paredzēta lietošanai bērnu un pusaudžu populācijā “resnās vai taisnās zarnas vēža kas ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām” ārstēšanai.

Citas zāles un FRUZAQLA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ir īpaši svarīgi izstāstīt ārstam vai farmaceitam, ja lietojat zāles tuberkulozes un noteiktu citu infekciju ārstēšanai, tādas, kā rifampicīns.

Grūtniecība

FRUZAQLA iedarbība nav pētīta grūtniecēm. Balstoties uz darbības mehānismu, FRUZAQLA nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot tad, ja tas ir absolūti nepieciešams, jo tās var kaitēt nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūsu ārsts ar Jums apspriedīs šo zāļu lietošanas grūtniecības laikā iespējamos riskus.

Kontracepcija sievietēm

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība ārstēšanas laikā un vismaz 2 nedēļas pēc pēdējās FRUZAQLA devas ir jālieto ļoti efektīvas kontracepcijas metodes. Konsultējieties ar savu ārstu par Jums vispiemērotāko kontracepcijas līdzekli.

Barošana ar krūti

Izstāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Nav zināms, vai FRUZAQLA izdalās mātes pienā, un nav iespējams izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Nebarojiet bērnu ar krūti FRUZAQLA lietošanas laikā un 2 nedēļas pēc pēdējās FRUZAQLA devas. Konsultējieties ar ārstu par to, kā vislabāk barot savu bērnu šajā periodā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

FRUZAQLA maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc FRUZAQLA lietošanas Jūs varat just nogurumu. Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet darbarīkus vai mehānismus, ja novērojat simptomus, kas ietekmē koncentrēšanās un reakcijas spēju.

FRUZAQLA satur

Tartrazīnu (E102) un saulrieta dzelteno FCF (E110) tikai 1 mg kapsulās. Tās ir krāsvielas, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Alūra sarkano AC (E129) tikai 5 mg kapsulās. Tā ir krāsviela, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot FRUZAQLA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

Ieteicamā deva ir 5 miligrami (mg) vienu reizi dienā, zāles katru dienu lietojot apmēram vienā un tajā pašā laikā, 21 dienu, kam seko 7 dienu pauze (bez zālēm). Šis ir 1 terapijas cikls.

Atkarībā no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu un no iespējamajām blakusparādībām, ārsts, iespējams, Jums lūgs lietot mazāku devu vai uz laiku vai pilnībā pārtrauks ārstēšanu.

Kā lietot FRUZAQLA

- Lietojiet FRUZAQLA neatkarīgi no maltītes.
- Kapsulu norijiet veselu, uzdzerot ūdeni vai citu dzērienu.
- Kapsulas nedrīkst košļāt, šķīdināt vai atvērt, jo nav zināms, kas var notikt, ja kapsulas nelieto veselas.
- Ja Jums ir grūti norīt kapsulas veselas, vai arī domājat, ka to būs grūti izdarīt, pirms ārstēšanas sākuma konsultējieties ar ārstu.

Cik ilgi lietot FRUZAQLA

Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs Jūs. Parasti Jūs turpināsiet lietot FRUZAQLA, kamēr tās darbosies, un blakusparādības būs pieņemamas.

Ja esat lietojis FRUZAQLA vairāk nekā noteikts

Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja lietojāt vairāk par parakstīto devu. Jums, iespējams, būs nepieciešama medicīniska palīdzība, un Jūsu ārsts, iespējams, lūgs Jūs pārtraukt lietot FRUZAQLA.

Ja esat aizmirsis lietot FRUZAQLA

Ja līdz nākamajai devai ir mazāk par 12 stundām, izlaidiet neiedzerto devu un lietojiet nākamo devu, kā plānots.

Ja līdz nākamajai devai ir vairāk par 12 stundām, iedzeriet nokavēto devu, un tad lietojiet nākamo devu, kā plānots.

Ja pēc FRUZAQLA lietošanas Juma rodas vemšana, nelietojies jaunu kapsulu izvēmtās vietā. Nākamo devu turpiniet lietot parastajā laikā.

Pirms pārtraukt ārstēšanu ar FRUZAQLA

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šeit norādītās blakusparādības:

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs novērojat kādu no šeit norādītajām nopietnajām blakusparādībām.

Augsts asinsspiediens

Izstāstiet ārstam, ja Jums ir šādi simptomi:

- spēcīgas galvassāpes;
- viegls reibonis vai reibonis;
- apjukums;
- spēcīgas sāpes krūšu kurvī.

Asiņošana

FRUZAQLA var izraisīt smagu asiņošanu gremošanas traktā, ieskaitot kuņģi, rīkli, taisno zarnu vai zarnas. Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- asinis izkārnījumos vai melni izkārnījumi;
- asinis urīnā;
- sāpes kuņģī;
- asiņu atklepošana/atvemšana.

Smagi vēdera un zarnu traucējumi kuņģa un zarnu trakta perforācijas rezultātā

Ārstēšana ar FRUZAQLA var izraisīt kuņģa un zarnu trakta perforāciju.

Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- asiņu atklepošana/atvemšana;
- nepārejošas spēcīgas vēdera (abdominālas) sāpes vai sāpes kuņģī;
- sarkani vai melni izkārnījumi.

Atgriezenisks smadzeņu pietūkums (mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms)

Nekavējoties vērsieties pēc neatliekamas medicīniskās palīdzības un sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāds no šeit norādītajiem simptomiem:

- galvassāpes;
- apjukums;
- krampji;
- redzes izmaiņas.

Citas blakusparādības

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir radusies kāda no tālāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- samazināts trombocītu skaits (trombocīti palīdz asinīm sarecēt), redzams Jūsu asinsanalīzēs (trombocitopēnija), kas var izraisīt vieglu zilumu veidošanos vai asiņošanu;
- samazināta vairogdziedzera aktivitāte (hipotireoze), kas var izraisīt nogurumu, svara pieaugumu un ādas un matu izmaiņas;
- ķermeņa masas zudums un pavājināta ēstgriba (anoreksija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- balss izmaiņas vai aizsmakums (disfonija);
- bieža vai šķidra vēdera izeja (caureja);
- sāpes mutes dobumā vai sausa mute, jēlumi un čūlas mutes dobumā (stomatīts);
- paaugstināti aknu enzīmu līmeņi asinsanalīzēs, ieskaitot aspartātaaminotransferāzes un alanīnaminotransferāzes līmeni;
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes);
- plauktu un pēdu pamatņu apsārtums, sāpes, čūlas un pietūkums (palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms);
- kaulu, muskuļu, krūškurvja un spranda sāpes (muskuļu un skeleta sistēmas diskomforts);
- locītavu sāpes (artralģija);
- proteīns urīnā (proteīnūrija);
- vājums, spēka un enerģijas trūkums, pārmērīgs nogurums (astēnija/nespēks).

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- plaušu infekcija (pneimonija);

- deguna un rīkles (augšējo elpceļu) infekcija;
- bakteriāla infekcija;
- samazināts balto asinsšūnu skaits asinsanalīzēs (leikopēnija), kas var Jums palielināt infekcijas risku;
- samazināts neitrofilu (balto asinsšūnu veids) skaits Jūsu asinsanalīzēs (neitropēnija), kas var Jums palielināt infekcijas risku;
- zems kālija līmenis (hipokalēmija), ko noteica asinsanalīzēs;
- deguna asiņošana (epistakse);
- sāpes rīklē;
- asiņošana gremošanas sistēmā, piemēram, kuņģa, taisnās zarnas vai zarnu asiņošana (kuņģa un zarnu trakta asiņošana);
- caurums kuņģī (kuņģa un zarnu trakta perforācija);
- paaugstināts aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis asinsanalīzēs (kas var liecināt par aizkuņģa dziedzera problēmām);
- zobu sāpes, smaganu vai lūpu sāpes (sāpes mutes dobumā);
- izsitumi;
- čūlas mutes dobumā (gļotādas iekaisums).

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

- atgriezenisks smadzeņu pietūkums (mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms);
- sāpes kuņģa zonā, slikta dūša, vemšana un drudzis, kas var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma simptomi (pankreatīts);
- spēcīgas sāpes vēdera augšējā labajā kvadrantā vai vēdera centrā, slikta dūša un vemšana, kas var būt žultspūšļa iekaisuma (holecistīts) simptomi;
- aizkavēta brūču dzīšana.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- pēkšņas, spēcīgas sāpes vēderā, krūškurvī vai mugurā, kas var būt aortas sienas plīsuma (aortas atslāņošanās simptomi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt FRUZAQLA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko FRUZAQLA satur

FRUZAQLA 1 mg cietās kapsulas

- Aktīvā viela ir frukvintinibs. Katra cietā kapsula satur 1 mg frukvintiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulas saturs: kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze (E460), talka (E553b)
 - Kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171), tartrazīns (E102), saulrieta dzeltenais FCF (E110)
 - Drukas tinte: šellaka (E904), propilēnglikols (E1520), kālija hidroksīds, melnais dzelzs oksīds (E172).

FRUZAQLA 5 mg cietās kapsulas

- Aktīvā viela ir frukvintinibs. Katra cietā kapsula satur 5 mg frukvintiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulas saturs: kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze (E460), talka (E553b)
 - Kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171), alūra sarkanais AC (E129), briljantzilais FCF (E133)
 - Drukas tinte: šellaka (E904), propilēnglikols (E1520), kālija hidroksīds, melnais dzelzs oksīds (E172).

FRUZAQLA ārējais izskats un iepakojums

FRUZAQLA 1 mg cietās kapsulas (aptuvenais garums 16 mm) ir baltas ar dzeltenu vāciņu, ar uzdruku "HM013" virs "1mg".

FRUZAQLA 5 mg cietās kapsulas (aptuvenais garums 19 mm) ir baltas ar sarkanu vāciņu, ar uzdruku "HM013" virs "5mg".

Katrā pudelē ir 21 cietā kapsula un desikants. Desikants ir mitrumu absorbējošs materiāls, kas ievietots nelielā tvertnē, lai aizsargātu kapsulas no mitruma.

Glabājiet desikantu pudelē. Desikantu nedrīkst norīt.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Beigiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Takeda 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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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