

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

FRUZAQLA 1 mg kapsuli ibsin
FRUZAQLA 5 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

FRUZAQLA 1 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 1 mg ta' fruquintinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa ta' 1 mg fiha 0.0247 mg tal-kolorant tartrazine (E102) u 0.0004 mg tal-kolorant sunset yellow FCF (E110).

FRUZAQLA 5 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 5 mg ta' fruquintinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa ta' 5 mg fiha 0.1829 mg ta' kolorant Allura red AC (E129).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

FRUZAQLA 1 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebsa opaka, daqs 3 (tul ta' madwar 16 mm), b'għatu isfar u korp abjad stampat b'"HM013" fuq "1mg" b'linka sewda.

FRUZAQLA 5 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebsa opaka, daqs 1 (tul ta' madwar 19 mm), b'għatu aħmar u korp abjad stampat b'"HM013" fuq "5mg" b'linka sewda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

FRUZAQLA bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer kolorettali metastatiku (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) li fil-passat ġew ittrattati b'terapiji standard disponibbli, inklużi kimoterapiji bbażati fuq fluoropyrimidine, oxaliplatin, u irinotecan, aġenti kontra

l-VEGF, u agenti kontra l-EGFR, u li għamli progress b'trifluridine-tipiracil jew regorafenib jew huma intolleranti għat-trattament bihom.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

FRUZAQLA għandu jinbada minn tabib b'esperjenza fl-għoti ta' terapija kontra l-kanċer.

Požologija

Id-doża rakkomandata ta' fruquintinib hija ta' 5 mg (kapsula waħda ta' 5 mg) darba kuljum bejn wiehied u ieħor fl-istess hin kuljum għal 21 jum konsekuttiv, segwita minn perjodu ta' mistrieħ ta' 7 ijiem biex b'kollox ciklu shiħ idum 28 jum.

It-tul tat-trattament

It-trattament bi fruquintinib għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sa ma sseħħ tossicità inaċċettabbli.

Doži maqbuża jew rimettar

Jekk doża tinqabeż b'inqas minn 12-il siegħa, għandha tittiehed, u d-doża li jmiss għandha tittiehed kif skedata.

Jekk doża tinqabeż b'aktar minn 12-il siegħa, għandha tinqabeż, u d-doża li jmiss għandha tingħata kif skedata.

Jekk pazjent jirremetti wara li jieħu doża, il-pazjent m'għandux jerga' jieħu d-doża fl-istess jum, iżda għandu jkompli bid-dożaġġ tas-soltu kif ordnat l-għada.

Aġġustamenti fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Id-doża għandha tiġi mmodifikata abbażi tas-sigurtà u t-tollerabbiltà. Il-fruquintinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li ma jkunux jistgħu jittolleraw doża ta' 3 mg darba kuljum. L-iskeda rakkomandata ta' tnaqqis fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi hija mogħtija fit-Tabella 1.

Tabella 1: Skeda rakkomandata ta' tnaqqis fid-doża ta' FRUZAQLA

Skeda tat-tnaqqis fid-doża	Doża u skeda	Għadd u qawwa tal-kapsuli
L-ewwel tnaqqis fid-doża	4 mg darba kuljum	Erba' kapsuli ta' 1 mg darba kuljum
It-tieni tnaqqis fid-doża	3 mg darba kuljum	Tliet kapsuli ta' 1 mg darba kuljum

Il-modifiki fid-doża rakkomandati minhabba reazzjonijiet avversi huma mogħtija fit-Tabella 2.

Tabella 2: Modifika rakkomandata fid-doża għal FRUZAQLA minhabba reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Severità ¹	Modifika fid-doża
Pressjoni għolja	Grad 3	- Waqqaf temporanjament jekk il-pessjoni għolja ta' Grad 3 tippersisti minkejja l-bidu jew il-modifika ta' trattament kontra l-pessjoni għolja. - Jekk il-pessjoni għolja tirkupra għal Grad 1 jew għal-linja bażi, kompli b'doża mnaqqsa skont it-Tabella 1. Jekk il-pazjent xorta waħda jesperjenza l-pessjoni għolja ta' Grad 3 wara li jieħu 3 mg kuljum, waqqaf b'mod permanenti.
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti.

Reazzjoni avversa	Severità ¹	Modifika fid-doża
Avvenimenti emorraġiċi	Grad 2	- Waqqaf temporanjament sakemm il-fsada tghaddi kompletament jew tirkupra għal Grad 1. - Kompli b'doża mnaqqsa skont it-Tabella 1. Jekk il-pazjent xorta waħda jesperjenza avvenimenti emorraġiċi ta' Grad 2 wara li jiehu 3 mg kuljum, waqqaf b'mod permanenti.
	Grad ≥ 3	Waqqaf b'mod permanenti.
Proteina fl-awrina	≥ 2 g / 24 siegħa	- Waqqaf temporanjament sakemm il-proteina fl-awrina tghaddi kompletament jew tkun < 1 g / 24 siegħa (Grad 1). - Kompli b'doża mnaqqsa skont it-Tabella 1. Jekk il-pazjent xorta waħda jesperjenza l-proteina fl-awrina ta' ≥ 2 g / 24 siegħa wara li jiehu 3 mg kuljum, waqqaf b'mod permanenti. Waqqaf b'mod permanenti jekk isehh sindrome nefrotiku.
Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied	Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied ta' Grad 2 jew 3	- Waqqaf temporanjament sakemm l-anormalità fit-test tal-funzjoni tal-fwied tirkupra għal Grad 1 jew għal-linja bażi. - Kompli b'doża mnaqqsa skont it-Tabella 1. Jekk il-pazjent xorta waħda jesperjenza anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied ta' Grad 2 jew Grad 3 wara li jiehu 3 mg kuljum, waqqaf b'mod permanenti.
	Żieda ta' Grad ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) ta' jew alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) b'żieda fil-bilirubina totali fl-istess hin $> 2 \times \text{ULN}$ fin-nuqqas ta' kolestasi; Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied ta' Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti.
Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari (PPES, <i>Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome</i>)	Grad 2	- Agħti t-trattament ta' appoġġ. - Waqqaf temporanjament sakemm il-PPES jirkupra għal Grad 1 jew għal-linja bażi. - Kompli fl-istess livell tad-doża.
	Grad 3	- Agħti t-trattament ta' appoġġ. - Waqqaf temporanjament sakemm il-PPES jirkupra għal Grad 1 jew għal-linja bażi. - Kompli b'doża mnaqqsa skont it-Tabella 1. Jekk il-pazjent xorta waħda jesperjenza PPES ta' Grad 3 wara li jiehu 3 mg kuljum, waqqaf b'mod permanenti.

Reazzjoni avversa	Severità ¹	Modifika fid-doża
Reazzjonijiet avversi oħra	Grad 3	• Waqqaf temporanjament sakemm ir-reazzjoni tirkupra għal Grad 1 jew għal-linja bażi. • Komplu b'doża mnaqqsa skont it-Tabella 1. Jekk il-pazjent xorta waħda jesperjenza reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 oħra wara li jieħu 3 mg kuljum, waqqaf b'mod permanenti.
	Grad 4	Waqqaf. Ikkunsidra li tkompli b'doża mnaqqsa skont it-Tabella 1 jekk it-tossicità tirkupra għal Grad 1 jew għal-linja bażi u l-benefiċċju potenzjali jegħleb ir-riskji.

¹Evalwata skont il-kriterji komuni tat-terminoloġija tal-istitut nazzjonali għall-kanċer għall-avvenimenti avversi, verżjoni 5.0 (NCI CTCAE v5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat, jew sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

FRUZAQLA mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied peress li FRUZAQLA ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni.

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' FRUZAQLA fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjoni ta' kanċer kolorettali metastatiku.

Metodu ta' kif għandu jingħata

FRUZAQLA huwa għal użu orali.

Il-kapsuli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta u għandhom jinbelgħu shaħ.

Il-kapsuli m'għandhomx jintmagħdu, jinhallu, jew jinfethu, peress li l-effetti potenzjali ta' dawn il-bidliet mhumiex magħrufa.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni għolja

Ġiet irrappurtata pressjoni għolja, inkluża križi ta' pressjoni għolja, f'pazjenti ttrattati bi fruqintinib (ara sezzjoni 4.8). Pressjoni għolja li tkun teżisti minn qabel għandha tiġi mmonitorjata u kkontrollata b'mod adegwat skont il-prattiki mediċi standard qabel ma jinbeda t-trattament bi fruqintinib.

Il-pressjoni għolja għandha tiġi mmanigġjata b'mod mediku bi prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja u b'aġġustament fid-doża ta' fruqintinib, jekk meħtieġ (ara sezzjoni 4.2). Fruqintinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk isseħh pressjoni għolja li ma tistax tiġi kkontrollata b'terapija kontra l-pressjoni għolja jew f'pazjenti bi križi ta' pressjoni għolja.

Avvenimenti emorraġiċi

Ġew irrappurtati avvenimenti ta' emorraġija f'pazjenti ttrattati bi fruqintinib, inklużi avvenimenti fl-apparat gastrointestinali (GI) (ara sezzjoni 4.8). Ġew irrappurtati avvenimenti ta' fsada serji u xi kultant fatali fil-pazjenti wara t-trattament bi fruqintinib.

Il-profilu ematoloġiċi u tal-koagulazzjoni għandhom jiġu mmonitorjati skont il-prattiki mediċi standard f'pazjenti f'riskju ta' fsada, inklużi dawk ittrattati b'antikoagulanti jew prodotti mediċinali oħra mogħtija fl-istess ħin li jżidu r-riskju ta' fsada. F'każ ta' fsada severa li teħtieġ intervent mediku immedjat, fruqintinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

Perforazzjoni gastrointestinali

Ġew irrappurtati avvenimenti ta' perforazzjoni GI, inklużi avvenimenti fatali, f'pazjenti ttrattati bi fruqintinib (ara sezzjoni 4.8).

Is-sintomi ta' perforazzjoni GI għandhom jiġu mmonitorjati minn żmien għal żmien waqt it-trattament bi fruqintinib.

Fruqintinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jiżviluppaw perforazzjoni GI.

Proteina fl-awrina

Seħħew avvenimenti ta' proteina fl-awrina f'pazjenti ttrattati bi fruqintinib.

Il-proteina fl-awrina għandha tiġi mmonitorjata qabel ma jinbeda t-trattament bi fruqintinib u matulu, skont il-prattiki mediċi standard. Jekk fuq id-dipstick tal-awrina tinstab proteina fl-awrina ta' ≥ 2 g / 24 siegħa, jistgħu jkunu meħtieġa interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew twaqqif tad-doża. Il-fruqintinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jiżviluppaw sindrome nefrotiku (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari (PPES, *palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*)

Il-PPES hija r-reazzjoni avversa dermatoloġika li tiġi rappurtata l-aktar frekwenti (ara sezzjoni 4.8).

Jekk jinstabu reazzjonijiet tal-ġilda ta' Grad ≥ 2 , jistgħu jkunu meħtieġa interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew twaqqif tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

Ġie rappurtat PRES f'pazjent 1 (0.1%) ittrattat b'fruqintinib fi studji kliniċi (ara wkoll sezzjoni 4.8). Il-PRES huwa disturb newroloġiku rari li jista' jikkawża wġiħ ta' ras, aċċessjoni, letarġija, konfużjoni, funzjoni mentali mibdula, għama, u disturbi viżivi jew newroloġiċi oħra, bi jew mingħajr

pressjoni għolja assoċjata. Dijanjożi ta' PRES jehtieg li tiġi kkonfermata permezz ta' immaġini tal-moħħ, preferibbilment l-immaġini tar-reżonanza manjetika (MRI, *magnetic resonance imaging*). F'pazjenti li jiżviluppaw PRES, huwa rrakkomandat it-twaqqif ta' fruqintinib, flimkien ma' kontroll tal-pressjoni għolja u mmaniġġjar mediku ta' appoġġ ta' sintomi oħra.

Fejqaq indebolit tal-feriti

Gie rrapportat fejqaq indebolit tal-feriti f'pazjent 1 (0.1%) ittrattat bi fruqintinib fi studji kliniċi.

Il-pazjenti jingħataw parir li jwaqqfu fruqintinib għal mill-inqas ġimagħtejn qabel ma ssirilhom kirurġija. Fruqintinib m'għandux jitkompla qabel ma jgħaddu mill-inqas ġimagħtejn mill-kirurġija, kif indikat klinikament meta jkun hemm evidenza ta' fejqaq adegwat tal-feriti.

Avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji u l-vini

Huwa rrakkomandat li jiġi evitat li jinbeda t-trattament b'fruqintinib f'pazjenti bi storja ta' avvenimenti tromboemboliċi (inkluż trombozi fil-vini fondi u emboliżmu pulmonari) fl-aħħar 6 xhur jew jekk ikollhom storja ta' puplesija u/jew attakk iskemiku temporanju fl-aħħar 12-il xahar. Jekk tkun issusspettata trombozi fl-arterji, fruqintinib għandu jitwaqqaf immedjatement.

Eċċipjenti

Il-kapsuli ta' 1 mg ta' fruqintinib fihom tartrazine (E102) u sunset yellow FCF (E110), li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

Il-kapsuli ta' 5 mg ta' fruqintinib fihom Allura red AC (E129), li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' fruqintinib

Indutturi ta' CYP3A

L-ghoti ta' fruqintinib flimkien ma' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A) 600 mg darba kuljum naqqas l-AUC_{inf} ta' fruqintinib b'65% u naqqas is-C_{max} bi 12%. L-użu fl-istess ħin ta' fruqintinib ma' indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A għandu jiġi evitat.

Inibituri ta' CYP3A

L-ghoti ta' fruqintinib flimkien ma' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A) 200 mg darbtejn kuljum ma rriżultax f'bidliet klinikament sinifikanti fl-erja taħt il-kurva konċentrazzjoni-żmien (AUC, *area under the cover*) u fis-C_{max} ta' fruqintinib. L-ebda aġġustament fid-doża ta' fruqintinib mhu meħtieġ waqt l-użu fl-istess ħin ma' inibituri ta' CYP3A.

Sustanzi li jbaxxu l-aċidu gastriku

L-ghoti ta' fruqintinib flimkien ma' rabepazole (inibitur tal-pompa tal-proton) 40 mg darba kuljum ma rriżultax f'bidliet klinikament sinifikanti fl-AUC ta' fruqintinib. L-ebda aġġustament fid-doża ta' fruqintinib mhu meħtieġ waqt l-użu fl-istess ħin ma' sustanzi li jbaxxu l-aċidu gastriku.

L-effett ta' fruqintinib fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

Prodotti mediċinali li huma substrati tal-P-glycoprotein (P-gp)

L-ghoti flimkien ta' doża waħda ta' dabigatran etexilate 150 mg (substrat ta' P-gp) ma' doża waħda ta' fruqintinib 5 mg naqqas l-AUC ta' dabigatran b'9%. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rrakkomandat għal substrati ta' P-gp waqt l-użu fl-istess hin ma' fruqintinib.

Prodotti mediċinali li huma substrati tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP)

L-ghoti flimkien ta' doża waħda ta' 10 mg rosuvastatin (substrat ta' BCRP) ma' doża waħda ta' 5 mg fruqintinib naqqas l-AUC ta' rosuvastatin b'19%. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rrakkomandat għal substrati ta' BCRP waqt l-użu fl-istess hin ma' fruqintinib.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv hafna waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimagħtejn wara l-aħħar doża ta' fruqintinib.

Tqala

M'hemmx *data* klinika dwar l-użu ta' fruqintinib f'nisa tqal.

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, fruqintinib għandu l-potenzjal li jikkawża ħsara lill-fetu. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, inklużi malformazzjonijiet tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). FRUZAQLA m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament bi fruqintinib minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Jekk fruqintinib jintuża waqt it-tqala jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu t-trattament, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

L-użu sikur ta' fruqintinib waqt it-treddigh għadu ma ġiex stabbilit. Mhux magħruf jekk fruqintinib u l-metaboliti jiġix/jiġux eliminat/i mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx *data* mill-annimali dwar l-eliminazzjoni ta' fruqintinib fil-ħalib tas-sider tal-annimali. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid li qegħdin jiġu mreddgħin mhux eskluż.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effetti ta' fruqintinib fuq il-fertilità fil-bniedem. Ir-riżultati minn studji fl-annimali jindikaw li fruqintinib jista' jaffettwa ħazin il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fruqintinib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jkun hemm gheja wara l-ghoti ta' fruqintinib (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu pressjoni għolja (49.3%), anoressija (35.6%), proteina fl-awrina (35.5%), PPES (34.6%), ipotiroidiżmu (32.4%), disfonija (28.6%), dijarea (26.3%), u astenja (24.5%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' $\text{Grad} \geq 3$ kienu pressjoni għolja (19.1%) u PPES (8.3%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu emorraġija gastrointestinali (1.5%), pulmonite (1.5%), pressjoni għolja (1.5%), u perforazzjoni gastrointestinali (1.3%).

Il-frekwenza tat-twaqqif tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi hija 7.6%. L-aktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għat-twaqqif tat-trattament kienet il-proteina fl-awrina (1.6%).

Il-frekwenza ta' tnaqqis fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi kienet 20.5%. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal tnaqqis fid-doża huma PPES (6.4%), pressjoni għolja (3.7%), u proteina fl-awrina (3.4%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq data miġbura minn studji kliniċi b'911-il pazjent b'mCRC li għalih kienu rċivew trattament fil-passat. Il-pazjenti kienu esposti għal mill-inqas doża waħda (5 mg) ta' monoterapija bi fruquintinib (5 mg darba kuljum 3 ġimgħat iva/ġimgħa le) għal medjan ta' 3.68 xhur.

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-istudji kliniċi jew mill-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' fruquintinib huma mnizzlin f'Tabella 3 skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA u skont il-frekwenza. Fi hdan kull klassi ta' sistemi u organi, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-frekwenza, bir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti jitniżżlu l-ewwel. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$); u frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli ta' wara t-tqegħid fis-suq). F'kull kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti b'mCRC ittrattati bi fruquintinib (N=911)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjonijiet avversi Il-gradi kollha
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Pulmonite Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ¹ Infezzjonijiet batteriċi ²
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Tromboċitopenija ³
	Komuni	Lewkopenija ⁴ Newtrogenija ⁵
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Komuni hafna	Ipotiroidiżmu ⁶
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Anoressija ⁷
	Komuni	Ipokalemija
Disturbi fis-sistema nervuża	Mhux komuni	Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli*
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	Pressjoni għolja ⁸

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjonijiet avversi Il-grad kollha
	Mhux magħruf	Dissezzjoni aortika [†]
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni ħafna	Disfonija ⁹
	Komuni	Epistassi Ugħigh fil-grizmejn ¹⁰
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea Stomatite ¹¹
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali ¹² Perforazzjoni gastrointestinali ¹³ Żieda fl-enzimi tal-frixa ¹⁴ Ugħigh fil-halq ¹⁵
	Mhux komuni	Pankreatite ¹⁶
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni ħafna	Żieda fl-aspartate aminotransferase Żieda fil-bilirubin totali ¹⁷ Żieda fl-alanine aminotransferase
	Mhux komuni	Koleċistite ¹⁸
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ħafna	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari
	Komuni	Raxx ¹⁹
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Skumdità muskolu-skeletrika ²⁰ Artralġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Komuni ħafna	Proteina fl-awrina ²¹
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni ħafna	Astenja, Gheja
	Komuni	Infjammazzjoni fil-mukuża
	Mhux komuni	Fejqan indebolit tal-feriti*, ²²

Id-data dwar is-sigurtà hija bbażata fuq il-pazjenti kollha b' mCRC li rċewew mill-inqas doża waħda (5 mg) ta' monoterapija bi fruqintinib (5 mg darba kuljum 3 ġimgħat iwa/ġimgħa le) fl-istudji miġbura li ġejjin: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 inkluż il-koort Ġappuniż ta' lead-in dwar is-sigurtà open-label; 2009-013-00CH1; 2012-013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Irrappurtat fl-istudji kliniċi u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

†Irrappurtata fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

It-termini li ġejjin jirrappreżentaw grupp ta' avvenimenti relatati li jiddeskrivu kundizzjoni medika aktar milli avveniment wieħed:

¹Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju tinkludi nażofaringite, faringite, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju

²Infezzjonijiet batteriċi jinkludu batterjurja asintomatika, infezzjoni batterika, batterjurja, ċellulite, kolite assoċjata ma' clostridium difficile, infezzjoni b' clostridium difficile, enterobacter sepsis, infezzjoni tal-apparat urinarju assoċjata ma' escherichia, follikulite, furunklu, paronikja, faringite streptokokkali, batterimja streptokokkali, infezzjoni tal-apparat urinarju stafilokokkali

³Tromboċitopenija tinkludi għadd imnaqqas ta' plejtlits, tromboċitopenija

⁴Lewkopenija tinkludi lewkopenija, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem

⁵Newtopenija tinkludi newtopenija, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili

⁶Ipotirojdiżmu jinkludi żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demem, ipotirojdiżmu

⁷Anoressija tinkludi tnaqqis fl-apetit, telf ta' piż

⁸Pressjoni għolja tinkludi żieda fil-pressjoni tad-demem dijastolika, żieda fil-pressjoni tad-demem, pressjoni għolja dijastolika, pressjoni għolja, kriżi ta' pressjoni għolja

⁹Disfonija tinkludi afonija, disfonija

¹⁰Ugħigh fil-grizmejn jinkludi skumdità laringeali, ugħigh laringeali, skumdità orofaringeali, ugħigh orofaringeali

¹¹Stomatite tinkludi ulċera aftuża, ulċerazzjoni fil-hanek, ulċerazzjoni fil-halq, stomatite, ulċerazzjoni fil-ilsien

¹²Emorraġija gastrointestinali tinkludi emorraġija anali, emorraġija anastomotika, emorraġija gastrika, emorraġija gastrointestinali, ematokeżija, emorraġija bl-emorrojdi, emorraġija intestinali, emorraġija fil-parti t' isfel tas-sistema gastrointestinali, emorraġija fir-rektum, emorraġija fil-parti ta' fuq tas-sistema gastrointestinali

¹³Perforazzjoni gastrointestinali tinkludi perforazzjoni gastrika, perforazzjoni ta' ulċera gastrika, perforazzjoni gastrointestinali, perforazzjoni intestinali, perforazzjoni tal-musrana l-kbira, perforazzjoni tar-rektum, perforazzjoni tal-musrana ż-żgħira

¹⁴Żieda fl-enzimi tal-frixa tinkludi żieda fl-amylase, iperamilażemija, iperlipažemija, żieda fil-lipase

¹⁵Ugħigh fil-ħalq tinkludi ugħigh fil-ħanek, ugħigh fil-ħalq, ugħigh fis-snien

¹⁶Pankreatite tinkludi pankreatite, pankreatite akuta

¹⁷Żieda fil-bilirubina totali tinkludi żieda fil-bilirubina konjugata, żieda fil-bilirubina fid-demmm, żieda fil-bilirubina mhux konjugata fid-demmm, iperbilirubinemja, suffejra, suffejra kolestatika

¹⁸Koleċistite tinkludi koleċistite, koleċistite akuta, koleċistite infettiva

¹⁷Raxx kien tinkludi raxx, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx bil-ħakk

²⁰Skumdità muskolu-skeletrika tinkludi wġigh fl-ghadam, spażmi fil-muskoli, ugħigh muskolu-skelettriku fis-sider, ugħigh muskolu-skelettriku, ugħigh fl-ghonq, ugħigh fl-estremittajiet

²¹Proteina fl-awrina tinkludi albumin fl-awrina, preżenza ta' proteini fl-awrina, proteina fl-awrina

²²Fejqan indebolit tal-feriti tinkludi fejqan indebolit, ftuħ tal-ferita

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Id-data għar-reazzjonijiet avversi magħżula li ġejjin hija bbażata fuq pazjenti li rċevew mill-inqas doża waħda (5 mg) ta' fruqintinib (5 mg darba kuljum 3 ġimgħat iva/ġimgħa le) fi tliet studji kkontrollati bil-plaċebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali randomised placebo-controlled studies (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Il-linji gwida għall-ġestjoni ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

Pressjoni għolja

Pressjoni għolja ġiet irrappurtata f'47.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib. Madwar nofs dawn l-avvenimenti seħħew matul l-ewwel ġimgħatejn wara l-bidu tat-trattament bi fruqintinib. Avvenimenti ta' pressjoni għolja ta' Grad ≥ 3 ġew irrappurtati fi 18.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib. Iż-żmien medjan sal-bidu f'pazjenti ttrattati bi fruqintinib kien ta' 15-il jum (medda: jum wiehed sa 7.6 xhur). Tliet pazjenti (0.4%) ittrattati bi fruqintinib esperjenzaw kriżi ta' pressjoni għolja. Il-maġġoranza tal-avvenimenti rkupraw jew għaddew wara interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża, li seħħew fi 3.1% u 3.7% tal-pazjenti, rispettivament. F'0.5% tal-pazjenti, il-pressjoni għolja wasslet għal twaqqif permanenti tat-trattament.

Avvenimenti emorraġiċi

Avvenimenti emorraġiċi ġew irrappurtati f'26.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib u f'14.6% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti emorraġiċi f'pazjenti ttrattati bi fruqintinib kienu ta' severità ħafifa sa moderata (l-inċidenza ta' avvenimenti ta' emorraġija ta' Grad ≥ 3 kienet ta' 2.0% fil-grupp ta' fruqintinib). Iż-żmien medjan sal-bidu f'pazjenti ttrattati bi fruqintinib kien ta' 23 jum (medda: jum wiehed sa 9.8 xhur). Avvenimenti emorraġiċi fatali ġew irrappurtati f'0.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib. L-inċidenza ta' avvenimenti emorraġiċi li wasslu għal twaqqif tad-doża kienet ta' 1.2%. L-aktar reazzjonijiet emorraġiċi komuni kienu emorraġija gastrointestinali (7%) u epistassi (5.6%). L-avveniment emorraġiku serju rappurtat bl-aktar mod frekwenti kien emorraġija gastrointestinali, li ġiet irrappurtata f'1.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib imqabbel ma' 0.5% fil-grupp tal-plaċebo.

Perforazzjoni gastrointestinali (GI)

Avvenimenti ta' perforazzjoni gastrointestinali ġew irrappurtati f'1.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib. Perforazzjoni GI fatali ġiet irrappurtata f'0.1% tal-pazjenti ttrattati bi fruqintinib. L-aktar avveniment komuni ta' perforazzjoni GI kien perforazzjoni intestinali (0.8%). L-inċidenza ta' avvenimenti ta' perforazzjoni GI li wasslu għal twaqqif tad-doża kienet ta' 1.0%.

Proteina fl-awrina

Proteina fl-awrina ġiet irrappurtata f'32.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ta' proteina fl-awrina f'pazjenti ttrattati bi fruqintinib kienu ta' severità ħafifa sa moderata (l-inċidenza ta' avvenimenti ta' proteina fl-awrina ta' Grad ≥ 3 kienet ta' 2.8% fil-grupp ta' fruqintinib). Iż-żmien medjan sal-bidu f'pazjenti ttrattati bi fruqintinib kien ta' 28-il jum (medda:

6 ijiem sa 1.3 snin). Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti rkupraw jew għaddew wara interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża. F'1.8% tal-pazjenti ttrattati bi fruqintinib, il-proteina fl-awrina wasslet għal twaqqif permanenti tat-trattament.

Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari (PPES, palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)

Is-sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari ġie rrapportat fi 32.7% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib. L-inċidenza ta' PPES ta' Grad ≥ 3 fil-grupp ta' fruqintinib kienet ta' 8.5%. Iż-żmien medjan sal-bidu f'pazjenti ttrattati bi fruqintinib kien ta' 20 jum (medda: jum wiehied sa 7.4 xhur). Il-maġġoranza tal-avvenimenti rkupraw jew għaddew wara interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża, li sehhew f'6.4% u 6.3%, rispettivament. F'0.5% tal-pazjenti ttrattati għal PPES, dan wassal għal twaqqif permanenti tat-trattament.

Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome)

Każ wiehied (0.1%) ta' PRES (Grad 4) ġie rrapportat fil-pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija bi fruqintinib fl-istudji kliniċi. PRES ġie rrapportat ukoll fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. L-avvenimenti kollha ta' PRES għaddew wara t-trattament u t-twaqqif tad-doża.

Ipotirojdiżmu

Ipotirojdiżmu ġie rrapportat f'31.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib. L-inċidenza ta' disfunzjoni tat-tirojde ta' Grad ≥ 3 fil-grupp ta' fruqintinib kienet baxxa (0.3%). Iż-żmien medjan sal-bidu f'pazjenti ttrattati bi fruqintinib kien ta' 56-il jum (medda: 18 ijiem sa 1.4 snin). L-ebda avveniment ma wassal għal tnaqqis jew twaqqif tad-doża.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet ġew irrappurtati f'23.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib u f'13.3% fil-grupp tal-placebo. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ta' infezzjoni fil-pazjenti ttrattati b'fruqintinib kienu minn ħfief sa moderati fis-severità (l-inċidenza ta' infezzjonijiet ta' Grad ≥ 3 kienet ta' 6% fil-grupp ta' fruqintinib). Diversi infezzjonijiet ġew irrappurtati f'4.1% tal-pazjenti u avvenimenti ta' infezzjoni fatali ġew irrappurtati f'1.0% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib. L-inċidenza tal-infezzjonijiet li wasslu għal twaqqif tad-doża kienet ta' 0.9%. L-aktar reazzjoni ta' infezzjoni komuni kienet infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (5.0%). L-aktar infezzjoni sejra rrapportata b'mod frekwenti kienet il-pulmonite (1.4%).

Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied

Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied ġew irrappurtati f'36.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib u f'23.5% fil-grupp tal-placebo. Il-biċċa l-kbira tad-disturbi fil-fwied u fil-marrara f'pazjenti ttrattati b'fruqintinib kienu minn ħfief sa moderati fis-severità (l-inċidenza tal-anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied ta' Grad ≥ 3 kienet ta' 8.8% fil-grupp ta' fruqintinib). L-aktar avvenimenti ta' anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied komuni kienu żieda fl-AST (18.1%), żieda fil-bilirubina totali (18.3%), u żieda fl-ALT (15.5%). Iż-żmien medjan sal-bidu f'pazjenti ttrattati bi fruqintinib kien ta' 28 jum (medda: 4 ijiem sa 12-il xahar). Anormalitajiet serji fit-test tal-funzjoni tal-fwied ġew irrappurtati f'2.3 tal-pazjenti u anormalitajiet fatali fit-test tal-funzjoni tal-fwied ġew irrappurtati f'0.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' fruqintinib. Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied wasslu għal interruzzjoni u tnaqqis fid-doża f'4.6% u 2.0% tal-pazjenti, rispettivament, u għal twaqqif permanenti f'1.5% tal-pazjenti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doża ta' fruqintinib studjata fl-istudji kliniċi kienet 6 mg kuljum.

L-effetti ta' doża eċċessiva ta' fruqintinib mhumiex magħrufa, u ma hemm l-ebda antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' fruqintinib. F'każ ta' doża eċċessiva, waqqaf fruqintinib għal xi żmien, u għandhom jinbnew miżuri ta' appoġġ ġenerali u għandhom jiġu osservati sakemm tintlaħaq stabbilizzazzjoni klinika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti antineoplastiċi, inibituri ta' tyrosine kinase tal-fattur tat-tkabbir endoteljali vaskulari (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*), Kodiċi ATC: L01EK04

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Fruqintinib huwa inibitur selettiv ta' tyrosine kinase ta' VEGFR-1, -2, u -3 b'effetti kontra t-tumuri li jirriżultaw mis-soppressjoni tal-aġġoġenesi tat-tumur.

Elettrofizjoloġija kardijaka

L-ebda titwil tal-intervall QT ikkoreġut għar-rata tat-taħbit tal-qalb (QTc) (> 10 millisekondi) ma ġie osservat fid-dożaġġ rakkomandat ta' fruqintinib. Analizi tal-konċentrazzjoni-QT (N=205) ma wriet l-ebda evidenza ta' assoċjazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet ta' fruqintinib fil-plażma u bidliet fl-intervall QTc mil-linja bażi.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' fruqintinib flimkien mal-aħjar kura ta' appoġġ (BSC, *best supportive care*) ġew evalwati fi studju ta' fażi III, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bil-plaċebo u double-blind (FRESCO-2) f'pazjenti b'mCRC ittrattati bi, iżda mhux limitati għal, kimoterapiji b'bażi ta' oxaliplatin jew irinotecan. L-effikaċja klinika ta' fruqintinib fl-istudju FRESCO-2 hija deskritta hawn taht.

L-Istudju FRESCO-2

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' fruqintinib ġew evalwati fi studju globali, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, multiċentriku u ta' fażi III (FRESCO-2) f'691 pazjent b'mCRC li kienu ġew ittrattati fil-passat b'terapiji approvati standard li jinkludu kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine, oxaliplatin, u irinotecan; terapija bijoloġika kontra VEGF; terapija kontra EGFR jekk ikun hemm RAS tat-tip oriġinali, u li kellhom progress fuq jew intolleranza għal trifluridine/tipiracil u/jew regorafenib. Il-pazjenti kienu kkunsidrati li kienu intolleranti għal trifluridine/tipiracil jew regorafenib jekk irċewew mill-inqas doża waħda ta' kwalunkwe sustanza u twaqqfu mit-terapija għal raġunijiet ohra għajr il-marda progressiva. Pazjenti b'tumuri ta' MSI-H jew dMMR ġew ittrattati fil-passat b'inibituri tal-punt ta' kontroll immunitarju, u pazjenti b'tumuri mutanti ta' BRAF V600E ġew ittrattati fil-passat b'inibitur ta' BRAF, jekk approvat u disponibbli fil-pajjiż jew reġjun rispettiv tal-pazjenti. L-għażla każwali kienet stratifikata skont it-terapija preċedenti (trifluridine/tipiracil vs regorafenib vs kemm trifluridine/tipiracil kif ukoll regorafenib), l-istatus ta' RAS (it-tip oriġinali vs mutant), u t-tul tal-marda metastatika ($\leq$ 18-il xahar vs $>$ 18-il xahar).

Pazjenti bi status ta' prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , frazzjoni tal-ventriklu tax-xellug $\leq 50\%$, pressjoni tad-demmi sistolika > 140 mm Hg jew pressjoni tad-demmi diastolika > 90 mm Hg, proteina fl-awrina ≥ 1 g/24 siegħa, jew piż tal-ġisem < 40 kg kienu esklużi. Il-punt ahħari primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali (OS, *overall survival*). Il-punt ahħari sekondarju ewlieni tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*); kif evalwata mill-investigatur bl-użu ta' Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi [RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*], verżjoni 1.1) u punti ahħarin sekondarji oħra ta' appoġġ kienu jinkludu rata ta' kontroll tal-marda.

B'kollox, 691 pazjent intgħażlu b'mod każwali (2:1) biex jirċievu fruquintinib 5 mg mill-ħalq darba kuljum (N=461) flimkien ma' BSC jew placebo mill-ħalq darba kuljum (N=230) flimkien ma' BSC (minn hawn 'il quddiem indikati bħala fruquintinib u placebo, rispettivament), għal 21 jum fuq terapija segwiti minn 7 ijiem mingħajr terapija f'ċiklu ta' trattament ta' 28 jum.

Fost l-691-il pazjent magħżula b'mod każwali, l-età medjana kienet ta' 64 sena (medda: 25 sa 86), b'47% ta' età ta' ≥ 65 sena. 55.7% tal-pazjenti kienu rġiel, 80.9% kienu Bojod, u kellihom status ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 (43.1%) jew 1 (56.9%). RAS mit-tumur tat-tip originali għet irrappurtata f'36.9% tal-pazjenti fid-dhul fl-istudju. It-tul medjan tal-mard metastatiku kien 39 xhur (medda: 6 xhur sa 16.1 snin). In-numru medjan ta' linji preċedenti ta' terapija għal mard metastatiku kien ta' 4 (medda: 2 sa 16).

Minbarra t-trattament b'kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine, oxaliplatin, u irinotecan, 96.4% tal-pazjenti rċiew terapija kontra VEGF minn qabel, 38.8% rċiew terapija kontra EGFR minn qabel, 52.2% rċiew trifluridine/tipiracil, u 8.4% rċiew regorafenib, u 39.4% rċiew kemm trifluridine/tipiracil kif ukoll regorafenib, 4.6% rċiew immunoterapija, u 2.3% rċiew inibitur ta' BRAF.

Fi FRESCO-2, iż-żieda ta' fruquintinib ma' BSC irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti fl-OS u l-PFS meta mqabbla mal-placebo flimkien ma' BSC (ara Tabella 4 u Figura 1).

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju FRESCO-2

Punt ahħari	Fruquintinib (N=461)	Plaċebo (N=230)
OS		
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)
Proporzjon ta' Periklu ¹ (CI ta' 95%)	0.66 (0.55, 0.80)	
Valur p ²	< 0.001	
PFS ³		
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)
Proporzjon ta' Periklu ¹ (CI ta' 95%)	0.32 (0.27 sa 0.39)	
Valur p ²	< 0.001	

Abbrevjazzjonijiet: CI=*confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); HR=*hazard ratio* (proporzjon ta' periklu); N=numru ta' pazjenti; OS=*overall survival* (sopravivenza globali); PFS=*progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni)

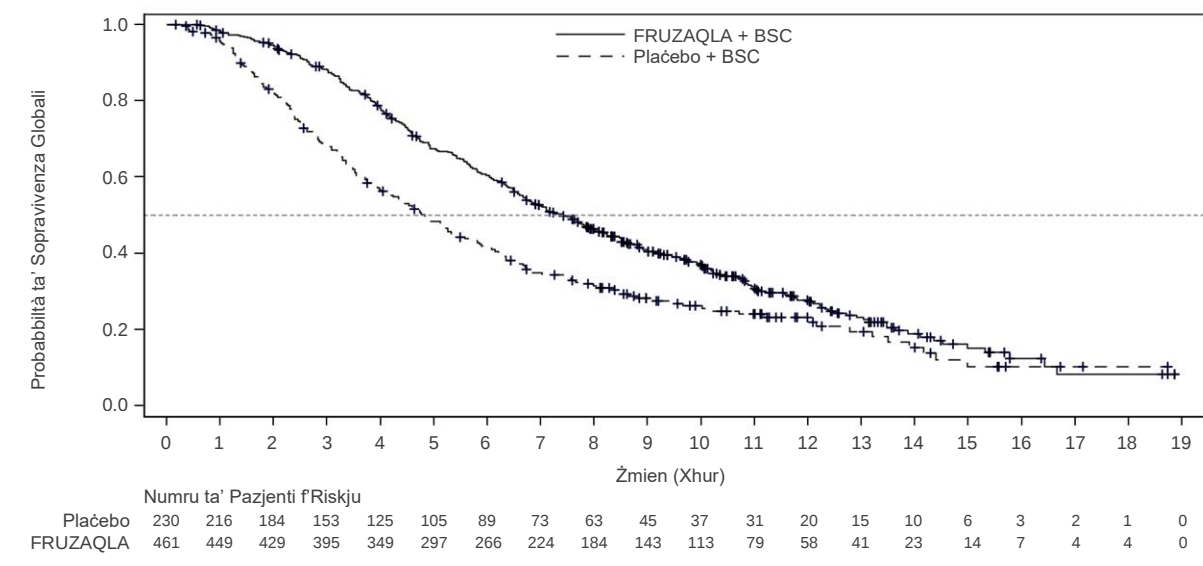
L-OS u l-PFS medjani ġew ikkalkulati bl-użu tal-metodu Kaplan-Meier.

¹L-HR u s-CI ta' 95% tiegħu ġew stmati bl-użu tal-mudell ta' perikli proporzjonali stratifikat ta' Cox (li jqis il-fatturi ta' stratifikazzjoni), li fih il-grupp tat-trattament huwa l-uniku kovarjant fil-mudell.

²Il-valur p (ta' 2 naħat) ġie kkalkulat bl-użu tat-test log-rank stratifikat biex jitqiesu l-fatturi ta' stratifikazzjoni.

³Evalwata mill-investigatur bl-użu ta' RECIST, verżjoni 1.1.

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ghas-Sopravivenza Globali fl-istudju FRESCO-2



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi FRUZAQLA f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer kolorettali metastatiku (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ġhoti orali ta' fruquintinib, iż-żmien medjan biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni ta' fruquintinib fil-plażma (T_{max}) kien madwar sagħtejn. Fruquintinib wera t-tieni l-ogħla assorbiment madwar 24 siegħa wara l-ġhoti tal-mediċina. Wara dożaġġ ripetut ta' darba kuljum, l-esponiment għal fruquintinib (C_{max} u AUC_{0-24h}) żdied b'mod proporzjonat mad-doża fil-medda kollha tad-doża ta' 1 sa 6 mg (0.2 sa 1.2 darbiet id-dożaġġ rakkomandat). Wara l-ġhoti ta' fruquintinib 5 mg darba kuljum għal 21 jum b'7 ijiem mingħajr trattament għal kull ċiklu ta' 28 jum f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati, l-istat fiss ta' fruquintinib inkiseb wara 14-il jum, u l-akkumulazzjoni medja bbażata fuq l- AUC_{0-24h} kienet 4 darbiet aktar meta mqabbla ma' doża waħda. Fid-doża rakkomandata ta' 5 mg ta' fruquintinib, is- C_{max} u l- AUC_{0-24h} ġeometrika medja (%CV) għal fruquintinib fi stat fiss kienu 300 ng/mL (28%) u 5 880 ng*h/mL (29%), rispettivament.

Effett tal-ikel

Meta mqabbla mal-istat ta' sawm, ikla b'ħafna xaham ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' fruquintinib f'individwi f' saħħithom. Fruquintinib jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti ta' fruquintinib huwa madwar 48.5 L. L-irbit ta' fruquintinib mal-proteini fil-plażma huwa madwar 95% *in vitro* u huwa marbut prinċipalment mal-albumina tas-serum uman.

Bijotrasformazzjoni

Fruquintinib jigu metabolizzat minn bosta enzimi, inklużi sistemi ta' enzimi ta' CYP450 (is-sottofamilji CYP3A u CYP2C) u mhux CYP450. L-istudju dwar il-metabolizmu *in vivo* u l-bilanċ tal-massa ta' fruquintinib ittikkettat [14C] wera li fruquintinib jeżisti prinċipalment fil-plażma tal-

bniedem fil-forma mhux mibdula tiegħu, u jammonta għal madwar 72% tal-esponiment totali fil-plażma, u l-metabolit N-demethyl ta' fruquintinib medjat minn CYP3A4 jammonta għal madwar 17% tal-esponiment totali fil-plażma. Mogħdijiet metabolici oħra jinkludu monoossidazzjoni f'diversi siti, O-demetilazzjoni, N-demetilazzjoni, O-dequinazoline ring, u idrolisi tal-amide. Il-metaboliti ta' fażi II huma prinċipalment konjugati tal-aċidu glukuroniku u tal-aċidu sulfuriku tal-prodotti ta' fażi I.

Studji in vitro

Enzimi taċ-ċitokromu P450

CYP3A4 kienet l-enzima prinċipali fost l-izoformi ta' CYP involuti fil-metaboliżmu ta' fruquintinib, b'kontribuzzjonijiet żgħar minn CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19. Fruquintinib mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP3A, jew induttur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP3A f'konċentrazzjonijiet terapewtikament rilevanti.

Sistemi ta' trasportatur

Fruquintinib mhuwiex substrat ta' P-glycoprotein (P-gp), tal-proteina organika tat-trasport tal-anjoni (OATP, *organic anion transport protein*)1B1, jew OATP1B3. Fruquintinib inibixxa l-P-glycoprotein (P-gp) u l-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*) b'mod dipendenti fuq id-doża *in vitro* u wera solubbiltà fl-ilma li tiddependi mill-pH. Fruquintinib mhuwiex inibitur ta' OATP1B1, OATP1B3, it-trasportatur organiku tal-anjoni (OAT, *organic anion transporter*)1, OAT3, it-trasportatur organiku tal-anjoni (OCT)2, il-proteina ta' estrużjoni ta' diversi mediċini u tossini (MATE, *multidrug and toxin extrusion protein*)1, jew MATE2-K f'konċentrazzjonijiet terapewtikament rilevanti.

Eliminazzjoni

It-tneħħija apparenti (CL/F) ta' fruquintinib hija 14.8 mL/min fl-istat fiss wara dożagg ta' darba kuljum f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati. Il-half-life medja tal-eliminazzjoni ta' fruquintinib hija ta' madwar 42 siegħa.

Wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' 5 mg fruquintinib radjutikkettat f'individwi f'saħħithom, madwar 60% tad-doża giet irkuprata fl-awrina (0.5% tad-doża bħala fruquintinib mhux mibdul), u 30% tad-doża giet irkuprata fl-ippurgar (5% tad-doża bħala fruquintinib mhux mibdul).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Abbażi tal-analizijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, indeboliment ħafif sa moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina [CrCL] 30 sa 89 mL/min) ma kellu l-ebda impatt klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' fruquintinib. Fi studju farmakokinetiku, AUC_{0-inf} u C_{max} ta' fruquintinib mhux marbut kienu simili f'individwi b'indeboliment tal-kliewi moderat (CrCL 30 – 59 mL/min, N = 8) jew sever (CrCL 15 – 29 mL/min, N = 8) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali (CrCL ≥ 90 mL/min, N = 8).

Indeboliment tal-fwied

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' fruquintinib bejn pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied u pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali ≤ ULN b'AST akbar mill-ULN jew bilirubina totali > 1 sa 1.5 darbiet il-ULN bi kwalunkwe AST) abbażi ta' analizijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Abbażi ta' studju farmakokinetiku ddedikat dwar l-indeboliment tal-fwied, wara l-ġhoti ta' doża orali waħda ta' 2 mg ta' fruquintinib, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-AUC normalizzata bid-doża ta' fruquintinib f'individwi b'indeboliment moderat (Child Pugh B) tal-fwied meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied.

Età, piż tal-ġisem, sess jew razza

L-analiżijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-età (18 sa 82 sena), il-piż tal-ġisem (48 sa 108 kg), is-sess jew ir-razza ma kellhom l-ebda impatt klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' fruqintinib.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji farmakokinetiċi bi fruqintinib f'pazjenti ta' inqas minn 18-il-sena.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti u l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ġie osservat effett tossiku f'konċentrazzjonijiet medji fil-plażma ta' fruqintinib taħt il-konċentrazzjonijiet terapewtiċi mistennija għall-bnedmin.

Effett tossiku minn dożi ripetuti

Fi studji fl-annimali dwar effett tossiku minn dożi ripetuti, l-effetti fuq l-organi fil-mira ewlenin ġew identifikati fil-passaġġ gastrointestinali, fis-sistema tal-fwied u tal-marrara, fis-sistema immunitarja, fis-sistema skeletrika (il-wirk u s-snien), fil-kliewi, fis-sistema ematopojetika, u fil-glandola adrenali u jidhru relatati mal-farmakoloġija tal-inibizzjoni tal-VEGFR u/jew it-tfixkil tal-mogħdija tas-senjalar tal-VEGF. Is-sejbiet kollha kienu reversibbli wara 4 ġimgħat mingħajr trattament, minbarra s-sistema skeletrika (snien miksura/maqlugħa).

Indeboliment tal-fertilità

Fi studju dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embrijuni fil-firien, l-indicijiet riproduttivi fl-irġiel u fin-nisa tnaqqsu f'esponimenti ta' madwar 3.2 u 0.8 darbiet l-AUC fil-bniedem, rispettivament. Fl-istess studju ġew osservati żidiet dipendenti fuq id-doża fit-telf ta' qabel l-impjantazzjoni.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fi studju dwar l-iżvilupp embriju-fetali fil-firien, ġew osservati effetti embrijotossiċi u teratoġeniċi f'livelli ta' esponiment subkliniku fin-nuqqas ta' effett tossiku eċċessiv fuq l-omm, li kienu jikkonsistu minn malformazzjonijiet esterni, vixxerali u skeletriċi tal-fetu. Il-malformazzjonijiet affettwaw primarjament ir-ras, id-denb, l-ilsien, il-vini u l-arterji, il-qalb, it-timu, u l-iżvilupp tal-iskelettru (b'mod partikolari l-vertebri).

Effett tossiku fuq il-ġeni

Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' effett tossiku fuq il-ġeni fi studji *in vitro* u *in vivo*.

Karċinoġenesi

Ma twettqux studji dwar ir-riskju ta' kanċer bi fruqintinib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Maize starch
Cellulose, microcrystalline (E460)
Talc (E553b)

Qoxra tal-kapsula (1 mg kapsuli ibsin biss)

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Tartrazine (E102)
Sunset yellow FCF (E110)

Qoxra tal-kapsula (5 mg kapsuli ibsin biss)

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Allura red AC (E129)
Brilliant blue FCF (E133)

Linka għall-istampar

Shellac (E904)
Propylene glycol (E1520)
Potassium hydroxide
Iron oxide black (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Ahżen fil-kontenitur oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *high-density polyethylene*) (45 mL) b'għatu tal-polypropylene (PP) li diffiċli jinfetaħ mit-tfal u skartoċċ tad-dessikant tal-HDPE li fih is-silica gel. Id-dessikant irid jinżamm għol-flixxun.

Kull flixxun fih 21 kapsula iebsa. Kull flixxun huwa ppakkjat f'kartuna.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRUI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Ġunju 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
A98 CD36
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA 1 MG KAPSULI IBSIN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

FRUZAQLA 1 mg kapsuli ibsin
fruquintinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 1 mg ta' fruquintinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Dan il-prodott fih tartrazine (E102) u sunset yellow FCF (E110).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tneħhix id-dessikant mill-flixxun.
Tibla id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-kontenitur oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1827/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

FRUZAQLA 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMUM LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-
PRODOTT**

TIKKETTA TAL-FLIXKUN 1 MG KAPSULI IBSIN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

FRUZAQLA 1 mg kapsuli ibsin
fruquintinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 1 mg ta' fruquintinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Dan il-prodott fih tartrazine (E102) u sunset yellow FCF (E110).
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tneħħix id-dessikant mill-flixkun.
Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-kontenitur oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
L-Irlanda

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1827/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA 5 MG KAPSULI IBSIN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

FRUZAQLA 5 mg kapsuli ibsin
fruquintinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 5 mg ta' fruquintinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Dan il-prodott fih Allura red AC (E129).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tnehhix id--dessikant mill-flixkun.
Tibla id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-kontenitur oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1827/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

FRUZAQLA 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMUM LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN 5 MG KAPSULI IBSIN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

FRUZAQLA 5 mg kapsuli ibsin
fruquintinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 5 mg ta' fruquintinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Dan il-prodott fih Allura red AC (E129).
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tneħħix id-dessikant mill-flixkun.
Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-kontenitur oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
L-Irlanda

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1827/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

FRUZAQLA 1 mg kapsuli ibsin
FRUZAQLA 5 mg kapsuli ibsin
fruquintinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum FRUZAQLA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu FRUZAQLA
3. Kif għandek tiehu FRUZAQLA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen FRUZAQLA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum FRUZAQLA u għalxiex jintuża

FRUZAQLA fih is-sustanza attiva fruquintinib, tip ta' mediċina tal-kanċer imsejha inibitur tal-kinase.

FRUZAQLA jintuża għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-kolon jew tar-rektum (kanċer kolorettali) li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem (metastatiku). Jintuża meta trattamenti oħra ma jkunux ħadmu - jew meta trattamenti oħra ma jkunux adattati għalik.

Kif jaħdem FRUZAQLA

Iċ-ċelloli tal-kanċer jeħtieġu vini u arterji godda biex jikbru. FRUZAQLA jwaqqaf lit-tumuri milli jagħmlu vini u arterji godda, u dan inaqqas ir-ritmu tat-tkabbir u t-tixrid tal-kanċer.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif taħdem din il-mediċina jew għaliex inkitbitlek din il-mediċina, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu FRUZAQLA

Tihux FRUZAQLA

- jekk inti allergiku għal fruquintinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu FRUZAQLA jew fi kwalunkwe mument matul it-trattament jekk ikollok xi waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin:

- **pressjoni għolja tad-demmm.** It-tabib tiegħek għandu jiżgura li l-pressjoni tad-demmm tiegħek tkun taħt kontroll qabel tibda u waqt li tkun qed tieħu din il-medicina.
- kwalunkwe **problema ta' hrug ta' demm.** Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew xi darba kellek problemi ta' hrug ta' demm jew jekk qed tieħu warfarin, acenocoumarol, jew medicini oħra li jraqu d-demmm biex jiġi evitat l-ifformar ta' emboli tad-demmm.
- **problemi severi fl-istonku u l-imsaren** ikkawżati minn toqba fil-hajt tal-musrana tiegħek (magħrufa bħala perforazzjoni gastrointestinali). Jekk ikollok problemi severi fl-istonku u l-imsaren, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.
- **problemi fil-kliwi** (indikati mill-preżenza ta' proteina fl-awrina tiegħek).
- kwalunkwe **problema tal-ġilda**, li tista' tinkludi ħmura, uġiġ, nefħa, jew infafet fuq il-pali ta' jdejek jew il-qighan ta' saqajk.
- **uġiġ ta' ras sever u persistenti, disturbi fil-vista, aċċessjonijiet jew stat mentali mibdul** reċenti (bħal konfużjoni, telf ta' memorja jew telf ta' orjentazzjoni). Jekk inti jew daww ta' madwarek tinnotaw xi waħda minn dawn il-bidliet, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.
- ferita mhux imfejqa jew jekk dan l-aħħar saritlek, jew se ssirlek, proċedura kirurgika. FRUZAQLA jista' jaffettwa l-mod kif **ifiqu l-feriti**.
- **problemi reċenti bl-ifformar ta' emboli** fil-vini u l-arterji tiegħek (tipi ta' važi tad-demmm), inkluz puplesija, attakk tal-qalb, emboliżmu, jew trombozi.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik medicini oħra biex jiġi evitati kumplikazzjonijiet aktar severi u jitnaqqsu s-sintomi tiegħek, It-tabib tiegħek jista' jdedwem id-doża li jmiss ta' FRUZAQLA jew iwaqqaf it-trattament tiegħek bi FRUZAQLA.

Tfal u adolexxenti

FRUZAQLA mhuwix maħsub għall-użu fit-tfal u l-adolexxenti għat-trattament ta' kanċer tal-kolon jew tar-rektum li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem.

Medicini oħra u FRUZAQLA

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra. B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu medicini użati għat-trattament tat-tuberkulozi jew ċerti infezzjonijiet oħra, bħal rifampicin.

Tqala

FRUZAQLA ma ġiex studjat f'nisa tqal. Abbażi ta' kif jaħdem, FRUZAQLA m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar, billi jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali tat-teħid ta' din il-medicina waqt it-tqala.

Kontraċezzjoni għan-nisa

In-nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw metodi ta' kontraċettivi effettivi ħafna waqt it-trattament, u għal mill-inqas ġimagħtejn wara l-aħħar doża ta' FRUZAQLA. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aktar kontraċezzjoni adattata għalik.

Treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk qed tippjana li tredda'. Mhux magħruf jekk FRUZAQLA jgħaddix fil-ħalib tas-sider, u r-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'din il-medicina u għal mill-inqas ġimagħtejn wara l-aħħar doża ta' FRUZAQLA. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħħar mod kif tredda' lit-tarbija tiegħek matul dan iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

FRUZAQLA għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Tista' thossok għajjen wara li tiehu FRUZAQLA. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk tesperjenza sintomi li jaffettwaw il-hila tiegħek li tikkonċentra u tirreagixxi.

FRUZAQLA fih

Tartrazine (E102) u sunset yellow FCF (E110) fil-kapsuli ta' 1 mg biss. Dawn huma sustanzi li jagħtu kulur, li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

Allura red AC (E129) fil-kapsuli ta' 5 mg biss. Dan huwa sustanza li tagħti kulur, li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif għandek tiehu FRUZAQLA

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Doża rakkomandata

Id-doża rakkomandata hija ta' 5 milligrammi (mg), meħuda darba kuljum bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum, għal 21 jum, segwita minn 7 ijiem ta' mistrieħ (l-ebda mediċina). Dan huwa ċiklu wieħed ta' trattament.

Skont kif tirrispondi għat-trattament u skont l-effetti sekondarji possibbli, it-tabib tiegħek jista' jitolbok biex tibdel għal doża aktar baxxa jew biex twaqqaf il-kura temporanjament jew b'mod permanenti.

Kif għandek tiehu FRUZAQLA

- Hu FRUZAQLA mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Ibla' l-kapsula shiħa mal-ilma jew ma' xarba oħra.
- Tomgħodx, thollx, u tiftaħx il-kapsuli, peress li l-effetti potenzjali jekk ma tihux il-kapsula shiħa mhumiex magħrufa.
- Jekk għandek, jew taħseb li jista' jkollok diffikultà biex tibra' l-kapsuli shiħa, kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda t-trattament.

Kemm għandek iddum tiehu FRUZAQLA

It-tabib tiegħek se jinvistak regolarment. Inti normalment tibqa' tiehu FRUZAQLA sakemm ikun qed jahdem u l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli.

Jekk tiehu FRUZAQLA aktar milli suppost

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ħadt aktar mid-doża ordnata. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika u t-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu FRUZAQLA.

Jekk tinsa tiehu FRUZAQLA

Jekk ikun fadal inqas minn 12-il siegħa sad-doża li jmiss tiegħek, aqbez id-doża li nsejt u mbagħad hu dik li jmiss kif ippjanat.

Jekk ikun fadal aktar minn 12-il siegħa sad-doża li jmiss tiegħek, hu d-doża maqbuza u mbagħad hu dik li jmiss kif ippjanat.

Jekk tirremetti wara li tiehu FRUZAQLA, tihux doża oħra biex tpatti. Kompli billi tiehu d--doża li jmiss fil-hin tas-soltu.

Qabel ma twaqqaf it-trattament b'FRUZAQLA

Tiqafx tiehu l-mediċina hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsejnhu b'din il-mediċina:

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin.

Pressjoni għolja tad-demm

Għid lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza s-sintomi li ġejjin:

- uġiġh ta' ras sever
- thoss rasek hafifa jew sturdament
- konfużjoni
- uġiġh fis-sider sever.

Hruġ ta' demm

FRUZAQLA jista' jikkawża hruġ sever ta' demm fis-sistema diġestiva bħall-istonku, il-griżmejn, ir-rektum jew il-musrana. Ikseb għajjnuna medika immedjatement jekk ikollok is-sintomi li ġejjin:

- demm fl-ippurgar tiegħek jew ippurgar iswed
- demm fl-awrina tiegħek
- uġiġh fl-istonku
- johroġ id-demm meta tisgħol/tirremetti.

Problemi severi fl-istonku u l-imsaren minhabba perforazzjoni gastrointestinali

It-trattament b'FRUZAQLA jista' jwassal għal perforazzjoni gastrointestinali.

Ikseb għajjnuna medika immedjatement jekk ikollok is-sintomi li ġejjin:

- johroġ id-demm meta tisgħol/tirremetti
- uġiġh sever fl-istonku (addominali) jew uġiġh fl-istonku li ma jgħaddix
- ippurgar aħmar jew iswed.

Nefha riversibbli tal-moħħ (sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri)

Ikseb għajjnuna medika ta' emergenza immedjatement u ċempel lit-tabib tiegħek jekk ikollok is-sintomi li ġejjin:

- uġiġh ta' ras
- konfużjoni
- aċċessjonijiet
- bidliet fil-vista.

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demm (ċelloli li jgħinu lid-demm jagħqad) li jidher fit-testijiet tad-demm tiegħek (tromboċitopenja), li jista' jikkawża tbengil faċilment jew hruġ ta' demm
- tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde (ipotirojdiżmu), li jista' jikkawża gheja, zieda fil-piż u bidliet fil-gilda u fix-xagħar
- telf ta' piż u tnaqqis fl-aptit (anoressija)
- pressjoni tad-demm għolja (ipertensjoni)
- bidliet fil-vuċi jew hanqa (disfonija)
- ippurgar spiss jew mahlul (dijarea)
- uġiġh fil-ħalq jew ħalq xott, feriti jew ulċeri fil-ħalq (stomatite)
- zieda fl-livelli ta' enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demm, inklużi aspartate aminotransferase u alanine aminotransferase
- zieda fil-livelli ta' bilirubina fid-demm (test tal-funzjoni tal-fwied anormali)

- ħmura, uġiġħ, infafet u nefħa tal-pali tal-idejn jew tal-qigħan tas-saqajn (sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari)
- uġiġħ fl-ghadam, fil-muskoli, fis-sider, jew fl-ghonq (skumdità muskolu-skeletrika)
- uġiġħ fil-ġogi (artralġija)
- proteina fl-awrina tiegħek
- dgħufija, nuqqas ta' saħħa u enerġija, għeja eċċessiva (astenja/għeja).

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- infezzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- infezzjoni fl-immieher u fil-griżmejn (fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju)
- infezzjoni batterika
- tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demem fit-testijiet tad-demem (lewkopenija), li jista' jżid ir-riskju tiegħek li taqdek infezzjoni
- tnaqqis fin-numru ta' newtrofili (tip ta' ċellola bajda tad-demem) fit-testijiet tad-demem tiegħek (newtropenija), li jista' jżid ir-riskju tiegħek li taqdek infezzjoni
- livelli baxxi ta' potassium kif jidhru fit-testijiet tad-demem (ipokalemija)
- ħruġ ta' demem mill-immieher (epistassi)
- uġiġħ fil-griżmejn
- ħruġ ta' demem fis-sistema diġestiva bħall-istonku, ir-rektum jew il-musrana (emorraġija gastrointestinali)
- toqba fl-istonku (perforazzjoni gastrointestinali)
- zieda fil-livelli tal-enzimi tal-frixa fit-testijiet tad-demem (li jista' jkun sinjal ta' problemi fil-frixa)
- uġiġħ fis-sniem, fil-ħanek, jew fi-x-xofftejn (uġiġħ fil-ħalq)
- raxx
- feriti fil-ħalq (infjammazzjoni fil-mukuża).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- nefħa riversibbli tal-moħħ (sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri)
- uġiġħ fl-erja tal-istonku, nawsja, rimettar u deni, li jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- uġiġħ sever fuq il-lemin tan-naħa ta' fuq jew fil-parti ċentrali taż-żaqq, nawsja u rimettar, li jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-marrara (koleċistite)
- fejqa imdewwem tal-feriti.

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):

- uġiġħ f'daqqa u sever fiż-żaqq, fis-sider jew fid-dahar, li jistgħu jkunu sintomi ta' tiċrita fil-ħajt aortiku (dissezzjoni aortika).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen FRUZAQLA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih FRUZAQLA

FRUZAQLA 1 mg kapsuli ibsin

- Is-sustanza attiva hi fruquintinib. Kull kapsula iebsa fiha 1 mg ta' fruquintinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Mili tal-kapsula: maize starch, microcrystalline cellulose (E460), talc (E553b)
 - Qoxra tal-kapsula: gelatin, titanium dioxide (E171), tartrazine (E102), sunset yellow FCF (E110)
 - Linka tal-istampar: shellac (E904), propylene glycol (E1520), potassium hydroxide, iron oxide black (E172).

FRUZAQLA 5 mg kapsuli ibsin

- Is-sustanza attiva hi fruquintinib. Kull kapsula iebsa fiha 5 mg ta' fruquintinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Mili tal-kapsula: maize starch, microcrystalline cellulose (E460), talc (E553b)
 - Qoxra tal-kapsula: gelatin, titanium dioxide (E171), Allura red AC (E129), brilliant blue FCF (E133)
 - Linka tal-istampar: shellac (E904), propylene glycol (E1520), potassium hydroxide, iron oxide black (E172).

Kif jidher FRUZAQLA u l-kontenut tal-pakkett

FRUZAQLA 1 mg kapsuli ibsin (tul ta' madwar 16 mm) huma kapsuli bojod b'għatu isfar, stampati b'"HM013" fuq "1mg".

FRUZAQLA 5 mg kapsuli ibsin (tul ta' madwar 19 mm) huma kapsuli bojod b'għatu aħmar, stampati b'"HM013" fuq "5mg".

Kull flixkun fih 21 kapsula iebsa u dessikant. Id-dessikant huwa materjal li jassorbi l-umdità mimli f'kontenitur żgħir biex jiproteġi l-kapsuli mill-umdità.

Żomm id-dessikant fil-flixkun. Tiblax id-dessikant.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
A98 CD36
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMA@takeda.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.