

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

FRUZAQLA 1 mg harde kapsler
FRUZAQLA 5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

FRUZAQLA 1 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 1 mg frukvintinib (fruquintinib).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 1 mg harde kapsel inneholder 0,0247 mg tartrazin (E 102) og 0,0004 mg paraoransje FCF (E 110) fargestoffer.

FRUZAQLA 5 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 5 mg frukvintinib (fruquintinib)

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 5 mg harde kapsel inneholder 0,1829 mg allurarødt AC (E 129) fargestoff.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

FRUZAQLA 1 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig hard gelatinkapsel, størrelse 3 (omtrentlig lengde 16 mm), med gul topp og hvit bunn preget med «HM013» over «1mg» med svart blekk.

FRUZAQLA 5 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig hard gelatinkapsel, størrelse 1 (omtrentlig lengde 19 mm), med rød topp og hvit bunn preget med «HM013» over «5mg» med svart blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

FRUZAQLA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelige standardbehandlinger, inkludert fluorpyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med FRUZAQLA bør innledes av en lege som har erfaring med kreftbehandling.

Dosering

Den anbefalte dosen frukvintinib er 5 mg (én 5 mg kapsel) én gang daglig på omtrent samme tid hver dag i 21 dager på rad, etterfulgt av en 7-dagers hvileperiode, dvs. en fullstendig syklus på 28 dager.

Behandlingsvarighet

Behandling med frukvintinib bør fortsettes til sykdomsprogresjon, eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Glemte doser eller oppkast

Hvis en dose er glemt med mindre enn 12 timer, bør den tas, og den neste dosen bør tas som planlagt.

Hvis en dose er glemt med mer enn 12 timer, bør den ikke tas, og den neste dosen bør tas som planlagt.

Dersom en pasient kaster opp etter å ha tatt en dose, skal pasienten ikke ta en ekstra dose samme dag, men ta den vanlige dosen som foreskrevet neste dag.

Dosejusteringer på grunn av bivirkninger

Dosen bør justeres basert på sikkerhet og tolerabilitet. Behandling med frukvintinib bør avsluttes permanent hos pasienter som ikke tolererer en dose på 3 mg én gang daglig. Tabell 1 inneholder den anbefalte dosereduksjonsplanen på grunn av bivirkninger.

Tabell 1: Anbefalt dosereduksjonsplan for FRUZAQLA

Dosereduksjonsplan	Dose og plan	Kapslenes antall og styrke
Første dosereduksjon	4 mg én gang daglig	Fire 1 mg kapsler én gang daglig
Andre dosereduksjon	3 mg én gang daglig	Tre 1 mg kapsler én gang daglig

Tabell 2 inneholder de anbefalte dosejusteringene på grunn av bivirkninger.

Tabell 2: Anbefalt dosejustering for FRUZAQLA på grunn av bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ¹	Dosejustering
Hypertensjon	Grad 3	- Hold tilbake behandlingen hvis hypertensjon av grad 3 vedvarer tross initiering eller justering av behandling med antihypertensiva. - Hvis hypertensjon går tilbake til grad 1 eller baseline, gjenopptas behandling med redusert dose iht. tabell 1. Avslutt behandlingen permanent hvis pasienten fortsatt har hypertensjon av grad 3 etter å ha tatt 3 mg daglig.
	Grad 4	Avslutt behandlingen permanent.

Hemoragiske hendelser	Grad 2	- Hold tilbake behandlingen til blødninger opphører fullstendig eller går tilbake til grad 1. - Gjenoppta behandling med redusert dose iht. tabell 1. Avslutt behandlingen permanent hvis pasienten fortsatt har blødninger av grad 2 etter å ha tatt 3 mg daglig.
	Grad ≥ 3	Avslutt behandlingen permanent.
Proteinuri	≥ 2 g / 24 timer	- Hold tilbake behandlingen til proteinuri opphører fullstendig eller er < 1 g / 24 timer (grad 1). - Gjenoppta behandling med redusert dose iht. tabell 1. Avslutt behandlingen permanent hvis pasienten fortsatt har proteinuri ≥ 2 g / 24 timer etter å ha tatt 3 mg daglig. Avslutt behandlingen permanent ved nefrotisk syndrom.
Unormale leververdier	Grad 2 eller 3 unormale leververdier	- Hold tilbake behandlingen til unormale leververdier går tilbake til grad 1 eller baseline. - Gjenoppta behandling med redusert dose iht. tabell 1. Avslutt behandlingen permanent hvis pasienten fortsatt har unormale leververdier av grad 2 eller grad 3 etter å ha tatt 3 mg daglig.
	Forhøyet grad ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) av enten alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) med samtidig forhøyet total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ ved fravær av kolestase, unormale leververdier av grad 4	Avslutt behandlingen permanent.
Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom (PPES)	Grad 2	- Gi støttende behandling. - Hold tilbake behandlingen til PPES går tilbake til grad 1 eller baseline. - Gjenoppta behandling med samme dosenivå.
	Grad 3	- Gi støttende behandling. - Hold tilbake behandlingen til PPES går tilbake til grad 1 eller baseline. - Gjenoppta behandling med redusert dose iht. tabell 1. Avslutt behandlingen permanent hvis pasienten fortsatt har PPES av grad 3 etter å ha tatt 3 mg daglig.

Andre bivirkninger	Grad 3	• Hold tilbake behandlingen til reaksjonen går tilbake til grad 1 eller baseline. • Gjenoppta behandling med redusert dose iht. tabell 1. Avslutt behandlingen permanent hvis pasienten fortsatt har andre bivirkninger av grad 3 etter å ha tatt 3 mg daglig.
	Grad 4	Avslutt behandlingen. Vurder å gjenoppta behandling med redusert dose iht. tabell 1 hvis toksisiteten går tilbake til grad 1 eller baseline og den potensielle nytten er større enn risikoen.

¹Gradert etter National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versjon 5.0 (NCI CTCAE v5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

FRUZAQLA anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon siden bruk av FRUZAQLA ikke er undersøkt i denne populasjonen.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter i alderen 65 år og over.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke FRUZAQLA i den pediatriske populasjonen for indikasjonen metastaserende kolorektalkreft.

Administrasjonsmåte

FRUZAQLA er til oral bruk.

Kapslene kan tas uavhengig av mat, og skal svelges hele.

Kapslene skal ikke tygges, løses opp eller åpnes, siden det ikke er kjent hvilken mulig virkning dette vil ha.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypertensjon

Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise, er rapportert hos pasienter behandlet med frukvintinib (se pkt. 4.8). Underliggende hypertensjon bør overvåkes og tilstrekkelig kontrolleres i samsvar med standard medisinsk praksis før behandling med frukvintinib innledes.

Hypertensjon bør håndteres medisinsk med antihypertensiva og eventuelt justering av frukvintinibdosen (se pkt. 4.2). Behandling med frukvintinib bør avsluttes permanent ved hypertensjon som ikke kan kontrolleres med antihypertensiva eller hos pasienter med hypertensiv krise.

Blødninger

Blødninger er rapportert hos pasienter behandlet med frukvintinib, inkludert hendelser i mage-tarm-kanalen (se pkt. 4.8). Alvorlige og noen ganger livstruende blødninger er rapportert hos pasienter etter behandling med frukvintinib.

Hematologiske og koagulasjonsprofiler bør overvåkes i samsvar med standard medisinsk praksis hos pasienter med risiko for blødning, inkludert pasienter behandlet med antikoagulantia eller andre samtidige legemidler som øker blødningsrisikoen. Ved kraftig blødning som krever umiddelbar medisinsk intervensjon, bør behandling med frukvintinib avsluttes permanent (se pkt. 4.2).

Gastrointestinal perforasjon

Hendelser med GI-perforasjon, inkludert livstruende hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med frukvintinib (se pkt. 4.8).

Symptomer på GI-perforasjon bør overvåkes regelmessig under behandling med frukvintinib.

Behandling med frukvintinib bør avsluttes permanent hos pasienter som utvikler GI-perforasjon.

Proteinuri

Hendelser med proteinuri har forekommet hos pasienter behandlet med frukvintinib.

Proteinuri bør overvåkes før initiering og under behandling med frukvintinib i samsvar med standard medisinsk praksis. Hvis det oppdages proteinuri ≥ 2 g / 24 timer med urinstrimmel, kan det være nødvendig å avbryte, justere eller seponere dosen. Behandling med frukvintinib bør avsluttes permanent hos pasienter som utvikler nefrotisk syndrom (se pkt. 4.2).

Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom (PPES)

PPES er den hyppigst rapporterte dermatologiske bivirkningen (se pkt. 4.8).

Hvis det oppdages hudreaksjoner av grad ≥ 2 , kan det være nødvendig å avbryte, justere eller seponere dosen (se pkt. 4.2).

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES er rapportert hos 1 pasient (0,1 %) behandlet med frukvintinib i kliniske studier (se også pkt. 4.8). PRES er et sjelden nevrologisk syndrom som kan opptre med hodepine, anfall, letargi, forvirring, endret psykisk funksjon, blindhet og andre visuelle eller nevrologiske forstyrrelser, med eller uten tilknyttet hypertensjon. En PRES-diagnose må bekreftes ved bildediagnostikk av hjernen, helst magnetresonanstomografi (MR). Hos pasienter som utvikler PRES, anbefales det å avslutte behandling med frukvintinib og dessuten kontrollere hypertensjon og støttende medisinsk håndtering av andre symptomer.

Svekket sårtilheling

Svekket sårtilheling er rapportert hos 1 pasient (0,1 %) behandlet med frukvintinib i kliniske studier.

Pasienter anbefales å stoppe behandlingen med frukvintinib i minst 2 uker før kirurgi. Behandlingen med frukvintinib bør ikke gjenopptas før minst 2 uker etter kirurgi, som klinisk indisert når det foreligger tegn på tilstrekkelig sårtilheling.

Arterielle og venøse tromboemboliske hendelser

Det er ikke anbefalt å starte behandling med frukvintinib hos pasienter som har hatt tromboemboliske hendelser (inkludert dyp venetrombose og lungeemboli) i løpet av de siste 6 månedene, eller har hatt hjerneslag og/eller transitorisk iskemisk attack i løpet av de siste 12 månedene. Hvis det er mistanke om arteriell trombose, skal frukvintinib seponeres umiddelbart.

Hjelpestoffer

Frukvintinib 1 mg kapsler inneholder tartrazin (E 102) og paraoransje FCF (E 110), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Frukvintinib 5 mg kapsler inneholder allurarødt AC (E 129), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Påvirkning av andre legemidler på farmakokinetikken til frukvintinib

CYP3A-induktorer

Samtidig administrering av frukvintinib med rifampicin (en sterk CYP3A-induktor) 600 mg én gang daglig reduserte AUC_{inf} for frukvintinib med 65 % og reduserte C_{max} med 12 %. Samtidig bruk av frukvintinib med sterke og moderate CYP3A-induktorer bør unngås.

CYP3A-hemmere

Samtidig administrering av frukvintinib med itraconazol (en sterk CYP3A-hemmer) 200 mg to ganger daglig ga ikke klinisk signifikante endringer i området under tid-konsentrasjon-kurven (AUC) og C_{max} for frukvintinib. Det er ikke nødvendig å justere frukvintinibdosen under samtidig bruk med CYP3A-hemmere.

Magesyrereduserende midler

Samtidig administrering av frukvintinib med rabeprazol (en protonpumpehemmer) 40 mg én gang daglig ga ikke klinisk signifikante endringer i AUC for frukvintinib. Det er ikke nødvendig å justere frukvintinibdosen ved samtidig bruk med magesyrereduserende midler.

Påvirkning av frukvintinib på farmakokinetikken til andre legemidler

Legemidler som er substrater av P-glykoprotein (P-gp)

Samtidig administrering av en enkeltdose med dabigatraneteksilat 150 mg (et P-gp-substrat) med en enkeltdose med frukvintinib 5 mg reduserte AUC for dabigatran med 9 %. Dosejustering anbefales ikke for P-gp-substrater ved samtidig bruk med frukvintinib.

Legemidler som er substrater av brystkreftresistensprotein (BCRP)

Samtidig administrering av en enkeltdose på 10 mg rosuvastatin (et BCRP-substrat) med en enkeltdose på 5 mg frukvintinib reduserte AUC for rosuvastatin med 19 %. Dosejustering anbefales ikke for BCRP-substrater ved samtidig bruk med frukvintinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner

Kvinner i fertil alder bør rådes til å bruke svært sikker prevensjon under behandling og i minst 2 uker etter den siste dosen med frukvintinib.

Graviditet

Det er ingen kliniske data tilgjengelig på bruk av frukvintinib hos gravide kvinner.

Basert på virkningsmekanismen kan frukvintinib potensielt forårsake fosterskade. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert misdannelser hos fosteret (se pkt. 5.3). FRUZAQLA skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med frukvintinib nødvendig.

Hvis frukvintinib brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid mens behandlingen pågår, må pasienten informeres om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Sikker bruk av frukvintinib under amming er ikke fastslått. Det er ikke kjent om frukvintinib eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke informasjon om utskillelse av frukvintinib i melk hos dyr. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling og i 2 uker etter den siste dosen.

Fertilitet

Det er ingen data på effektene av frukvintinib på human fertilitet. Resultater fra dyrestudier viser at frukvintinib kan svekke mannlig og kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Frukvintinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue kan forekomme etter at frukvintinib er gitt (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er hypertensjon (49,3 %), anoreksi (35,6 %), proteinuri (35,5 %), PPES (34,6 %), hypotyreose (32,4 %), dysfoni (28,6 %), diaré (26,3 %) og asteni (24,5 %).

De vanligste bivirkningene av grad ≥ 3 er hypertensjon (19,1 %) og PPES (8,3 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene er gastrointestinal blødning (1,5 %), pneumoni (1,5 %), hypertensjon (1,5 %) og gastrointestinal perforasjon (1,3 %).

Frekvensen av avsluttet behandling på grunn av bivirkninger er 7,6 %. Den vanligste bivirkningen som fører til avsluttet behandling, er proteinuri (1,6 %).

Frekvensen av dosereduksjon på grunn av bivirkninger er 20,5 %. De vanligste bivirkningene som fører til dosereduksjon, er PPES (6,4 %), hypertensjon (3,7 %) og proteinuri (3,4 %).

Bivirkningstabell

Frekvensene av bivirkninger er basert på samlede data fra kliniske studier med 911 pasienter med tidligere behandlet mCRC. Pasientene ble eksponert for minst 1 dose (5 mg) monoterapi med frukvintinib (5 mg én gang daglig i 3 uker / 1 uke fri) i løpet av gjennomsnittlig 3,68 måneder.

Bivirkninger som ble rapportert fra kliniske studier eller ved bruk av frukvintinib etter markedsføring, er angitt i tabell 3 etter MedDRA-organklasser og frekvens. Innenfor hvert organklasser er bivirkningene oppgitt etter frekvens, og de hyppigste bivirkningene er oppgitt først. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data etter markedsføring). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger rapportert hos pasienter med mCRC behandlet med frukvintinib (N = 911)

Organklasser	Frekvenskategori	Bivirkninger Alle grader
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Pneumoni Øvre luftveisinfeksjon ¹ Bakterielle infeksjoner ²
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Trombocytopeni ³
	Vanlige	Leukopeni ⁴ Nøytropeni ⁵
Endokrine sykdommer	Svært vanlige	Hypotyreose ⁶
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Anoreksi ⁷
	Vanlige	Hypokalemi
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Posterior reversibelt encefalopatisyndrom*
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon ⁸
	Ikke kjent	Aortadisseksjon [†]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Dysfoni ⁹
	Vanlige	Epistakse Halssmerter ¹⁰
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré Stomatitt ¹¹
	Vanlige	Gastrointestinal blødning ¹² Gastrointestinal perforasjon ¹³ Økte pankreasenzym ¹⁴ Orale smerter ¹⁵
	Mindre vanlige	Pankreatitt ¹⁶
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Økt aspartataminotransferase Økt total bilirubin ¹⁷ Økt alaninaminotransferase
	Mindre vanlige	Kolecystitt ¹⁸

Organklassesystem	Frekvenskategori	Bivirkninger Alle grader
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom
	Vanlige	Utslett ¹⁹
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskel-skjelettubehag ²⁰ Artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Proteinuri ²¹
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni Fatigue
	Vanlige	Mukositt
	Mindre vanlige	Svekket sårtilheling*, ²²

Sikkerhetsdataene er basert på alle pasienter med mCRC som har fått minst 1 dose (5 mg) monoterapi med frukvintinib (5 mg én gang daglig i 3 uker / 1 uke fri) i følgende samlede studier: 2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO, 2019-013-GLOB1/FRESCO-2, inkludert den åpne japanske sikkerhetsinnkjøringskohorten, 2009-013-00CH1, 2012-013-00CH3, 2015-013-00U51.

*Rapportert i kliniske studier og etter markedsføring.

[†]Rapportert etter markedsføring

Følgende termer representerer en gruppe relaterte hendelser som beskriver en medisinsk tilstand i stedet for en enkelt hendelse:

¹Øvre luftveisinfeksjon omfatter nasofaryngitt, faryngitt, øvre luftveisinfeksjon

²Bakterielle infeksjoner omfatter asymptomatisk bakterieuri, bakteriell infeksjon, bakterieuri, betennelse i bindevev, clostridium difficile-kolitt, clostridium difficile-infeksjon, enterobacter med sepsis, escherichia med urinveisinfeksjon, follikulitt, furunkel, paronyki, faryngitt med streptokokker, streptokokk-bakteriemi, bakteriell urinveisinfeksjon, urinveisinfeksjon med stafylokokker

³Trombocytopeni omfatter redusert trombocytall, trombocytopeni

⁴Leukopeni omfatter leukopeni, redusert leukocytall

⁵Nøytropeni omfatter nøytropeni, redusert nøytrofiltall

⁶Hypotyreose omfatter økte tyreoidestimulerende hormoner i blodet, hypotyreose

⁷Anoreksi omfatter redusert appetitt, redusert vekt

⁸Hypertensjon omfatter økt diastolisk blodtrykk, økt blodtrykk, diastolisk hypertensjon, hypertensjon, hypertensiv krise

⁹Dysfoni omfatter afoni, dysfoni

¹⁰Halssmerter omfatter ubehag i larynks, smerter i larynks, ubehag i orofarynks, smerter i orofarynks

¹¹Stomatitt omfatter aftøs stomatitt, gingival ulcerasjon, orale sår, stomatitt, tungeulcerasjon

¹²Gastrointestinal blødning omfatter anal blødning, anastomotisk blødning, mageblødning, gastrointestinal blødning, hematochezi, hemoroideblødning, tarmløddning, nedre gastrointestinal blødning, rektal blødning, øvre gastrointestinal blødning

¹³Gastrointestinal perforasjon omfatter gastrisk perforasjon, perforert magesår, gastrointestinal perforasjon, tarmperforasjon, tykktarmsperforasjon, rektal perforasjon, tynntarmsperforasjon

¹⁴Økte pankreasenzymer omfatter økt amylase, hyperamylasemi, hyperlipasemi, økt lipase

¹⁵Orale smerter omfatter gingivale smerter, orale smerter, tannpine

¹⁶Pankreatitt omfatter pankreatitt, akutt pankreatitt

¹⁷Økt total bilirubin omfatter økt konjugert bilirubin, økt bilirubin i blodet, økt ukonjugert bilirubin, hyperbilirubinemi, gulsott, koleostase med gulsott

¹⁸Kolecystitt omfatter kolecystitt, akutt kolecystitt, infeksjons kolecystitt

¹⁹Utslett omfatter utslett, erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett

²⁰Muskel-skjelettubehag omfatter skjelettsmerter, muskelspasmer, muskel-skjelettsmerter i brystet, muskel-skjelettsmerter, nakkesmerter, smerter i ekstremitet

²¹Proteinuri omfatter albuminuri, protein i urin påvist, proteinuri

²²Svekket sårtilheling inkluderer svekket tilheling, sårdehiscens

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data for følgende utvalgte bivirkninger er basert på pasienter som har fått minst 1 dose (5 mg) frukvintinib (5 mg én gang daglig i 3 uker / 1 uke fri) i tre randomiserte placebokontrollerte studier (2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO, 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Retningslinjer for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

Hypertensjon

Hypertensjon ble rapportert hos 47,4 % av pasientene i frukvintinib-armen. Cirka halvparten av disse hendelsene forekom i løpet av de første 2 ukene etter at behandling med frukvintinib ble startet opp. Hendelser med hypertensjon av grad ≥ 3 ble rapportert hos 18,4 % av pasientene i frukvintinib-armen. Median tid til debut hos frukvintinib-behandlede pasienter var 15 dager (variasjon: 1 dag til 7,6 måneder). Tre pasienter (0,4%) behandlet med frukvintinib opplevde hypertensiv krise. De fleste hendelsene gikk tilbake eller forsvant etter doseavbrudd eller -reduksjon, noe som skjedde hos henholdsvis 3,1 % og 3,7 % av pasientene. Hos 0,5 % av pasientene førte hypertensjon til permanent avsluttet behandling.

Blødninger

Blødninger ble rapportert hos 26,5 % av pasientene i frukvintinib-armen og 14,6 % i placeboarmen. De fleste blødninger hos pasienter behandlet med frukvintinib var milde til moderate i alvorlighetsgrad (forekomst av blødninger av grad ≥ 3 var 2,0 % i frukvintinib-armen). Median tid til forekomst hos pasienter behandlet med frukvintinib var 23 dager (variasjon: 1 dag til 9,8 måneder). Fatale blødninger ble rapportert hos 0,5 % av pasientene i frukvintinib-armen. Forekomst av blødninger som førte til dosesepnering, var 1,2 %. De vanligste blødningsreaksjonene var gastrointestinal blødning (7 %) og epistakse (5,6 %). Den hyppigst rapporterte alvorlige hemoragiske hendelsen var gastrointestinal blødning, som ble rapportert hos 1,5 % av pasientene i frukvintinib-armen sammenlignet med 0,5 % i placeboarmen.

Gastrointestinal (GI) perforasjon

Hendelser med gastrointestinal perforasjon ble rapportert hos 1,5 % av pasientene i frukvintinib-armen. Livstruende GI-perforasjon ble rapportert hos 0,1 % av pasientene behandlet med frukvintinib. Den vanligste hendelsen med GI-perforasjon var tarmperforasjon (0,8 %). Forekomst av hendelser med GI-perforasjon som førte til seponering, var 1,0 %.

Proteinuri

Proteinuri ble rapportert hos 32,9 % av pasientene i frukvintinib-armen. De fleste hendelser med proteinuri hos pasienter behandlet med frukvintinib var milde til moderate i alvorlighetsgrad (forekomst av hendelser med proteinuri av grad ≥ 3 var 2,8 % i frukvintinib-armen). Median tid til debut hos frukvintinib-behandlede pasienter var 28 dager (variasjon: 6 dager til 1,3 år). De fleste hendelser gikk tilbake eller forsvant etter doseavbrudd eller -reduksjon. Hos 1,8 % av pasientene behandlet med frukvintinib førte proteinuri til at behandlingen ble permanent avsluttet.

Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPES)

Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom ble rapportert hos 32,7 % av pasientene i frukvintinib-armen. Forekomst av PPES av grad ≥ 3 i frukvintinib-armen var 8,5 %. Median tid til debut hos frukvintinib-behandlede pasienter var 20 dager (variasjon: 1 dag til 7,4 måneder). De fleste hendelsene gikk tilbake eller bort etter dose-avbrudd eller -reduksjon, noe som skjedde hos henholdsvis 6,4 % og 6,3 %. Hos 0,5 % av pasientene behandlet for PPES førte PPE til at behandlingen ble permanent avsluttet.

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Ett tilfelle (0,1 %) av PRES (grad 4) ble rapportert hos pasienter som fikk frukvintinib som monoterapi i kliniske studier. PRES er også rapportert etter markedsføring. Alle hendelsene med PRES forsvant etter behandling og seponering.

Hypotyreose

Hypotyreose ble rapportert hos 31,5 % av pasientene i frukvintinib-armen. Forekomsten av nedsatt tyreoidfunksjon av grad ≥ 3 i frukvintinib-armen var lav (0,3 %). Median tid til debut hos

frukvintinib-behandlede pasienter var 56 dager (variasjon: 18 dager til 1,4 år). Ingen hendelser førte til dosereduksjon eller -seponering.

Infeksjoner

Infeksjoner ble rapportert hos 23,4 % av pasientene i frukvintinib-armen og 13,3 % i placeboarmen. De fleste infeksjonshendelser hos pasienter som ble behandlet med frukvintinib, var av mild til moderat alvorlighetsgrad (insidensen av infeksjoner av grad ≥ 3 var 6 % i frukvintinib-armen). Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 4,1 % av pasientene og dødelige infeksjoner ble rapportert hos 1,0 % av pasientene i frukvintinib-armen. Forekomsten av infeksjoner som førte til seponering av dosen, var 0,9 %. Den vanligste infeksjonsreaksjonen var infeksjon i øvre luftveier (5,0 %). Den hyppigst rapporterte alvorlige infeksjonen var pneumoni (1,4 %).

Unormale leververdier

Unormale leververdier ble rapportert hos 36,4 % av pasientene i frukvintinib-armen og 23,5 % i placeboarmen. De fleste sykdommer i lever og galleveier hos pasienter som ble behandlet med frukvintinib, var av mild til moderat alvorlighetsgrad (forekomst av sykdommer i lever og galleveier av grad ≥ 3 var 8,8 % i frukvintinib-armen). De vanligste avvikene ved de unormale leververdiene var en økning i ASAT (18,1 %), økning i totalt bilirubin (18,3 %) og økning i ALAT (15,5 %). Median tid til debut hos frukvintinib-behandlede pasienter var 28 dager (variasjon: 4 dager til 12 måneder). Unormale leververdier av alvorlig grad ble rapportert hos 2,3 % av pasientene og unormale leververdier av dødelig grad ble rapportert hos 0,3 % av pasientene i frukvintinib-armen. Unormale leververdier førte til doseavbrudd og dosereduksjon hos henholdsvis 4,6 % og 2,0 % av pasientene, og til permanent seponering hos 1,5 % av pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Den høyeste dosen av frukvintinib som ble undersøkt i kliniske studier, var 6 mg per dag. Effektene av overdosering av frukvintinib er ikke kjent, og det er ingen kjent motgift mot overdose av frukvintinib. Ved overdosering skal behandling med frukvintinib avbrytes, generelle støttende tiltak iverksettes og pasienten observeres inntil klinisk stabilisering oppnås.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, vaskulær endotel vekstfaktorreseptor (VEGFR) tyrosinkinasehemmere, ATC-kode: L01EK04

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Frukvintinib er en selektiv tyrosinkinasehemmer av VEGFR-1, -2, og -3 med tumorreduserende virkninger som skyldes undertrykkelse av tumorangiogenese.

Kardiologisk elektrofysiologi

Ingen forlengelse av hjertefrekvenskorrigert QT (QTc)-intervall (> 10 millisekunder) ble observert ved den anbefalte dosen med frukvintinib. En konsentrasjon-QT-analyse ($N = 205$) viste ingen tegn på en forbindelse mellom frukvintinib-konsentrasjoner i plasma og endringer i QTc-intervall fra baseline.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av frukvintinib pluss beste støttebehandling (Best Supportive Care, BSC) ble evaluert i en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet fase III-studie (FRESCO-2) hos pasienter med mCRC tidligere behandlet med blant annet oksaliplatin- eller irinotekanbasert kjemoterapi. Den kliniske effekten av frukvintinib i FRESCO-2-studien er beskrevet nedenfor.

FRESCO-2-studien

Klinisk effekt og sikkerhet av frukvintinib ble evaluert i en global, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-multisenterstudie (FRESCO-2) hos 691 pasienter med mCRC som tidligere var blitt behandlet med standard godkjente behandlinger, inkludert fluorpyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, en biologisk anti-VEGF-behandling, en anti-EGFR-behandling ved RAS-villtype, og som har progrediert på eller hadde intoleranse overfor trifluridin/tipiracil og/eller regorafenib. Pasienter ble vurdert som intolerante overfor trifluridin/tipiracil eller regorafenib hvis de fikk minst 1 dose med et av midlene, og behandlingen ble avsluttet av andre årsaker enn sykdomsprogresjon. Pasienter med MSI-H- eller dMMR-tumorer ble tidligere behandlet med immunologiske kontrollpunktthemmere, og pasienter med BRAF V600E-mutante tumorer ble tidligere behandlet med en BRAF-hemmer, hvis det var godkjent og tilgjengelig i pasientenes respektive land eller region. Randomisering ble stratifisert iht. tidligere behandling (trifluridin/tipiracil sammenlignet med regorafenib sammenlignet med både trifluridin/tipiracil og regorafenib), RAS-status (villtype sammenlignet med mutant) og varighet av metastaserende sykdom (≤ 18 måneder sammenlignet med > 18 måneder).

Pasienter med en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-ytelsesstatus ≥ 2 , venstreventrikulær fraksjon ≤ 50 %, systolisk blodtrykk > 140 mm Hg eller diastolisk blodtrykk > 90 mm Hg, protein i urin ≥ 1 g/24 t eller kroppsvekt < 40 kg ble ekskludert. Det primære effekt-endeponet var total overlevelse (OS). Det viktigste sekundære effekt-endeponet var progresjonsfri overlevelse (PFS; vurdert av utprøveren ved hjelp av Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST], versjon 1.1), og andre støttende sekundære endepunkter omfattet Disease Control Rate.

I alt ble 691 pasienter randomisert (2:1) til å motta frukvintinib 5 mg oralt én gang daglig ($N = 461$) pluss BSC eller placebo oralt én gang daglig ($N = 230$) pluss BSC (heretter betegnet som henholdsvis frukvintinib og placebo), i 21 dager med behandling etterfulgt av 7 dager uten behandling i en 28 dagers behandlingssyklus.

Blant de 691 randomiserte pasientene var median alder 64 år (variasjon: 25–86), der 47 % var ≥ 65 år. 55,7 % av pasientene var menn, 80,9 % var hvite, og de hadde en ECOG-ytelsesstatus på 0 (43,1 %) eller 1 (56,9%). RAS-villtype i tumoren ble rapportert hos 36,9 % av pasientene ved inklusjon i studien. Median varighet av metastaserende sykdom var 39 måneder (variasjon: 6 måneder til 16,1 år). Median antall tidligere behandlingsforløp for metastaserende sykdom var 4 (variasjon: 2–16).

I tillegg til behandling med fluorpyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi hadde 96,4 % av pasientene tidligere fått anti-VEGF-behandling, 38,8 % hadde tidligere fått anti-EGFR-behandling, 52,2 % hadde fått trifluridin/tipiracil, og 8,4 % hadde fått regorafenib, og 39,4 % hadde fått både trifluridin/tipiracil og regorafenib, 4,6 % hadde fått immunterapi, og 2,3 % var tidligere behandlet med BRAF-hemmer.

Behandling med frukvintinib i tillegg til BSC førte i FRESCO-2 til en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS sammenlignet med placebo pluss BSC (se tabell 4 og figur 1).

Tabell 4: Effektnesultater fra FRESCO-2-studien

Endepunkt	Frukventinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
OS		
Median i måneder (95 % KI)	7,4 (6,7, 8,2)	4,8 (4,0, 5,8)
Hasardratio ¹ (95 % KI)	0,66 (0,55, 0,80)	
p-verdi ²	< 0,001	
PFS ³		
Median i måneder (95 % KI)	3,7 (3,5, 3,8)	1,8 (1,8, 1,9)
Hasardratio ¹ (95 % KI)	0,32 (0,27 til 0,39)	
p-verdi ²	< 0,001	

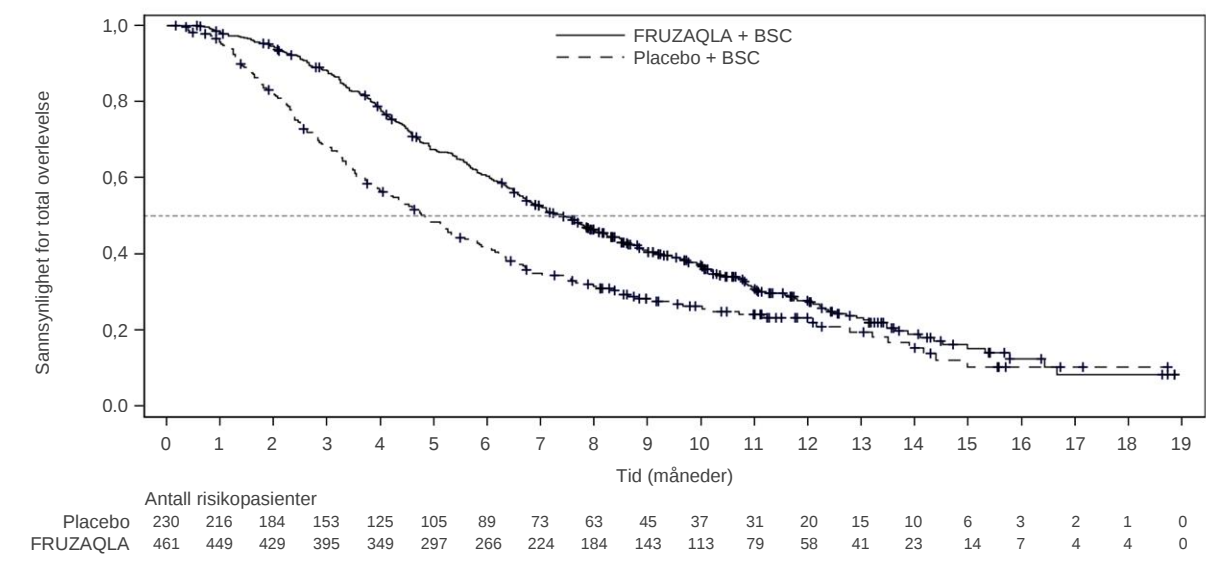
Forkortelser: KI = konfidensintervall; HR = hasardratio; N = antall pasienter; OS = total overlevelse; PFS = progresjonsfri overlevelse

Median OS og PFS ble beregnet med Kaplan-Meier-metoden.

¹HR og 95 % KI ble beregnet ved hjelp av stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell (som tar hensyn til stratifiseringsfaktorene), der behandlingsarmen er den eneste kovariaten i modellen.

²p-verdien (2-sidig) ble beregnet ved hjelp av stratifisert log rank-test for å ta hensyn til stratifiseringsfaktorer.

³Vurdert av utprøver ved hjelp av RECIST, versjon 1.1.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i FRESCO-2-studien

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med FRUZAQLA i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved metastaserende kolorektalkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av frukventinib, var mediantid til oppnådd maksimal frukventinib-konsentrasjon i plasma (T_{max}) cirka 2 timer. Frukventinib viste en ny absorpsjonstopp ca. 24 timer etter administrering av legemidlet. Etter gjentatt dosering én gang daglig økte frukventinib-eksponering (C_{max} og AUC_{0-24h}) proporsjonalt med dosen over doseringsområdet fra 1 til 6 mg (0,2 til 1,2 ganger den anbefalte dosen). Etter administrering av frukventinib 5 mg én gang daglig i 21 dager med 7 dagers opphold i hver 28 dagers syklus hos pasienter med fremskredne solide tumorer, ble steady

state av frukvintinib oppnådd etter 14 dager, og gjennomsnittlig akkumulering basert på AUC_{0-24h} var 4 ganger i forhold til en engangsdose. Ved den anbefalte dosen med 5 mg frukvintinib var den geometriske middelverdien (% CV) C_{max} og AUC_{0-24h} for frukvintinib ved steady state henholdsvis 300 ng/ml (28 %) og 5 880 ng*t/ml (29 %).

Effekt av mat

Sammenlignet med fastende tilstand hadde et måltid med høyt fettinnhold ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til frukvintinib hos friske personer. Frukvintinib kan gis med eller uten mat.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum av frukvintinib er cirka 48,5 l. Plasmaproteinbinding av frukvintinib er cirka 95 % *in vitro* og hovedsakelig bundet til humant serumalbumin.

Biotransformasjon

Frukvintinib metaboliseres av flere enzymer, inkludert CYP450 (underfamiliene CYP3A og CYP2C) og enzymsystemer som ikke er CYP450. Studien av *in vivo*-metabolisme og massebalanse for [¹⁴C]-merket frukvintinib viste at frukvintinib hovedsakelig finnes i humant plasma i uendret form, noe som utgjør cirka 72 % av total eksponering i plasma, og den CYP3A4-medierte N-demetylm metabolitten av frukvintinib utgjør cirka 17 % av total eksponering i plasma. Andre metaboliske veier omfatter mono-oksidasjon på flere steder, O-demetylering, N-demetylering, O-dekinazolinring og amidhydrolyse. Fase II-metabolittene er hovedsakelig glukuronsyre- og svovelsyrekonjugater av fase I-produkter.

In vitro-studier

Cytokrom P450-enzym:

CYP3A4 var det viktigste enzymet blant CYP-isoformene som var involvert i metabolismen av frukvintinib, med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Frukvintinib er ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A eller en induktor av CYP1A2, CYP2B6, CYP3A ved terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Transportsystemer:

Frukvintinib er ikke et substrat av P-glykoprotein (P-gp), organisk anion transportprotein (OATP)1B1 eller OATP1B3. Frukvintinib hemmet P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP) på en doseavhengig måte *in vitro* og viste pH-avhengig vannløselighet. Frukvintinib er ikke en hemmer av OATP1B1, OATP1B3, organisk anion transportør (OAT)1, OAT3, organisk kationtransportør (OCT)2, multi- og toksinekstruderingsprotein (MATE)1 eller MATE2-K ved terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Tilsynelatende clearance (CL/F) av frukvintinib er 14,8 ml/min ved steady state etter dosering én gang daglig hos pasienter med fremskredne solide tumorer. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for frukvintinib er cirka 42 timer.

Etter administrasjon av en enkeltdose 5 mg radioaktivt merket frukvintinib hos friske personer, ble cirka 60 % av dosen gjenfunnet i urin (0,5 % av dosen som uendret frukvintinib), og 30 % av dosen ble gjenfunnet i feces (5 % av dosen som uendret frukvintinib).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

På grunnlag av de farmakokinetiske populasjonsanalysene hadde lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCL] 30 til 89 ml/min) ingen klinisk signifikant påvirkning på farmakokinetikken til frukvintinib. I en farmakokinetisk studie var ubundet frukvintinib $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} lik hos personer med moderat (CrCL 30–59 ml/min, N = 8) eller alvorlig (CrCL 15–29 ml/min, N = 8) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (CrCL $\geq$ 90 ml/min, N = 8).

Nedsatt leverfunksjon

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til frukvintinib mellom pasienter med normal leverfunksjon og pasienter med lett (totalt bilirubin $\leq$ ULN med ASAT høyere enn ULN eller totalt bilirubin $>$ 1 til 1,5 ganger ULN med hvilken som helst ASAT) nedsatt leverfunksjon basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser. På grunnlag av en egen farmakokinetisk studie av nedsatt leverfunksjon ble det, etter at det ble gitt en enkelt 2 mg oral dose med frukvintinib, ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i dosenormalisert AUC for frukvintinib hos personer med moderat (Child Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon.

Alder, kroppsvekt, kjønn eller rase

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste at alder (18–82 år), kroppsvekt (48–108 kg), kjønn eller rase ikke hadde klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikken til frukvintinib.

Pediatrisk populasjon

Ingen farmakokinetiske studier ble utført med frukvintinib hos pasienter under 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I reproduksjonstoksisitetsstudier ved gjentatt dosering ble det observert toksisitet ved gjennomsnittlige frukvintinib-konsentrasjoner i plasma under forventede humane terapeutiske konsentrasjoner.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I toksisitetsstudier ved gjentatt dosering hos dyr ble de viktigste målorganeffektene påvist i mage-tarm-kanalen, det hepatobiliære systemet, immunsystemet, skjelettsystemet (femur og tenner), nyrene, det hematopoietiske systemet og binyrene og ser ut til å være relatert til farmakologien ved VEGFR-hemming og/eller forstyrrelse av VEGF-signalveien. Alle funn var reversible etter 4 uker uten behandling, bortsett fra skjelettsystemet (ødelagte/mistede tenner).

Svekket fertilitet

I en studie av fertilitet og tidlig embryonisk utvikling hos rotter ble mannlige og kvinnelige reproduksjonsindekser redusert ved eksponeringer på henholdsvis cirka 3,2 og 0,8 ganger human AUC. I samme studie ble det observert doseavhengig økning i tap før implantasjon.

Reproduksjonstoksisitet

I en studie av embryo- og fosterutvikling hos rotter ble det observert embryotoksiske og teratogene effekter ved subkliniske eksponeringsnivåer i fravær av sterk maternal toksisitet, bestående av misdannelser eksternt, visceralt og i skjelett hos fosteret. Misdannelser rammet primært hode, hale, tunge, blodkar, hjerte, thymus og skjelett under utvikling (særlig ryggvirvlene).

Genotoksisitet

Ingen tegn på genotoksisitet ble observert i *in vitro*- og *in vivo*-studier.

Karsinogenese

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med frukvintinib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Maisstivelse
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Talkum (E 553b)

Kapselskall (kun 1 mg harde kapsler)

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Tartrazin (E 102)
Paraoransje FCF (E 110)

Kapselskall (kun 5 mg harde kapsler)

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Allurarødt AC (E 129)
Briljantblått FCF (E 133)

Trykksverte

Skjellakk (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Kaliumhydroksid
Jernoksid, svart (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) (45 ml) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP) og en HDPE-tørkemiddelbeholder som inneholder silikagel. Tørkemidlet må oppbevares i flasken.

Hver boks inneholder 21 harde kapsler. Hver boks er pakket i en eske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juni 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE 1 MG HARDE KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

FRUZAQLA 1 mg harde kapsler
fruquintinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 1 mg fruquintinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder tartrazin (E 102) og paraoransje FCF (E 110).
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemiddel skal ikke fjernes fra boksen.
Tørkemidlet skal ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Hold boksen tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/24/1827/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

FRUZAQLA 1 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT 1 MG HARDE KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

FRUZAQLA 1 mg harde kapsler
fruquintinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 1 mg fruquintinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder tartrazin (E 102) og paraoransje FCF (E 110).
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemiddel skal ikke fjernes fra boksen.
Tørkemidlet skal ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/24/1827/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE 5 MG HARDE KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

FRUZAQLA 5 mg harde kapsler
fruquintinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 5 mg fruquintinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder allurarødt AC (E 129)
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemiddel skal ikke fjernes fra boksen.
Tørkemidlet skal ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Hold boksen tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/24/1827/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

FRUZAQLA 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT 5 MG HARDE KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

FRUZAQLA 5 mg harde kapsler
fruquintinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 5 mg fruquintinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder allurarødt AC (E 129).
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemiddel skal ikke fjernes fra boksen.
Tørkemidlet skal ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/24/1827/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

FRUZAQLA 1 mg harde kapsler

FRUZAQLA 5 mg harde kapsler

Frukventinib (fruquintinib).

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva FRUZAQLA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker FRUZAQLA
3. Hvordan du bruker FRUZAQLA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer FRUZAQLA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva FRUZAQLA er og hva det brukes mot

FRUZAQLA inneholder virkestoffet frukventinib, en type kreftlegemiddel som kalles en kinasehemmer.

FRUZAQLA brukes til å behandle voksne pasienter med kreft i tykktarmen eller endetarmen (kolorektalkreft) som har spredt seg til andre deler av kroppen (metastaserende). Det brukes når andre behandlinger ikke har virket, eller når andre behandlinger ikke passer for deg.

Hvordan FRUZAQLA virker

Kreftceller trenger nye blodkar for å vokse. FRUZAQLA hindrer tumorer i å lage nye blodkar, noe som bremser kreftens vekst og spredning.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du har spørsmål om hvordan dette legemidlet virker, eller hvorfor det er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker FRUZAQLA

Bruk ikke FRUZAQLA

- dersom du er allergisk ovenfor frukventinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker FRUZAQLA eller når som helst under behandlingen hvis du har noen av tilstandene nedenfor:

- **høyt blodtrykk.** Legen skal sørge for at blodtrykket er under kontroll før du starter og mens du bruker dette legemidlet.

- eventuelle **problemer med blødning**. Snakk med legen hvis du har eller noen gang har hatt problemer med blødning, eller hvis du bruker warfarin, acenokumarol eller andre legemidler for å fortynne blodet og hindre blodpropper.
- **alvorlige mage- og tarmproblemer** forårsaket av hull i tarmveggen (kalt gastrointestinal perforasjon). Snakk med legen umiddelbart hvis du får alvorlige mage- og tarmproblemer.
- **nyreproblemer** (indikert ved påvisning av protein i urinen).
- **hudproblemer**, som kan omfatte rødhet, smerte, hevelse eller blemmer i håndflatene eller på fotsålene.
- nylig **kraftig og vedvarende hodepine, synsforstyrrelser, anfall eller endret psykisk status** (for eksempel forvirring, hukommelsestap eller orienteringstap). Snakk med legen umiddelbart hvis du eller noen rundt deg merker noen av disse endringene.
- et sår som ikke gror, eller hvis du nylig har hatt eller skal ha et kirurgisk inngrep eller har en åpen sårskade. FRUZAQLA kan påvirke hvordan **sårene gror**.
- **nylige problemer med blodpropper** i vener og arterier (typer blodkar), inkludert slag, hjerteinfarkt, emboli eller trombose.

Legen kan gi deg andre legemidler for å forebygge mer alvorlige komplikasjoner og redusere symptomene dine. Legen kan utsette neste dose med FRUZAQLA eller avbryte behandlingen med FRUZAQLA.

Barn og ungdom

FRUZAQLA er ikke beregnet til bruk hos barn og ungdom for behandling av kreft i tykktarmen eller endetarmen som har spredt seg til andre deler av kroppen.

Andre legemidler og FRUZAQLA

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Snakk særlig med lege eller apotek dersom du tar legemidler som brukes til å behandle tuberkulose eller visse andre infeksjoner, for eksempel rifampicin.

Graviditet

Bruk av FRUZAQLA er ikke undersøkt hos gravide kvinner. Basert på hvordan det virker, skal FRUZAQLA ikke brukes under graviditet med mindre det er absolutt nødvendig, ettersom det kan skade det ufødte barnet. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil drøfte den potensielle risikoen ved å bruke dette legemidlet mens du er gravid, med deg.

Prevensjon for kvinner

Kvinner som kan bli gravide bør bruke svært sikre prevensjonsmetoder under behandlingen, og i minst 2 uker etter siste dose med FRUZAQLA. Snakk med legen om den mest egnede prevensjonen for deg.

Amming

Snakk med legen dersom du ammer eller planlegger å amme. Det er ukjent om FRUZAQLA skilles ut i morsmelk, og en risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Du skal ikke amme under behandling med dette legemidlet og i minst 2 uker etter siste dose med FRUZAQLA. Snakk med legen om hva som er den beste måten å mate barnet på i denne tiden.

Kjøring og bruk av maskiner

FRUZAQLA har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Du kan føle deg trett etter å ha tatt FRUZAQLA. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever symptomer som påvirker evnen til å konsentrere deg og reagere.

FRUZAQLA inneholder

Tartrazin (E 102) og paraoransje FCF (E 110) kun i 1 mg kapsler. Dette er fargestoffer, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Allurarødt AC (E129) bare i 5 mg kapsler. Dette er et fargestoff, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker FRUZAQLA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt dose

Den anbefalte dosen er 5 milligram (mg), som tas én gang daglig på cirka samme tidspunkt hver dag i 21 dager, etterfulgt av 7 dagers pause (legemidlet tas ikke). Dette er 1 behandlingssyklus.

Avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen og på mulige bivirkninger, kan legen be deg endre til en lavere dose eller stoppe behandlingen midlertidig eller for alltid.

Hvordan du bruker FRUZAQLA

- Ta FRUZAQLA med eller uten mat.
- Svelg kapselen hel med vann eller en annen drikke.
- Ikke tygg, løs opp eller åpne kapslene. Det er ikke kjent hva som skjer hvis kapselen ikke svelges hel.
- Snakk med legen før du starter behandlingen hvis du har, eller tror du kan ha problemer med å svelge kapsler hele.

Hvor lenge du skal bruke FRUZAQLA

Legen vil undersøke deg regelmessig. Du vil vanligvis fortsette å bruke FRUZAQLA så lenge det virker, og bivirkningene er akseptable.

Dersom du tar for mye av FRUZAQLA

Snakk med lege umiddelbart hvis du har tatt mer enn den foreskrevne dosen. Du kan ha behov for legehjelp, og legen kan be deg slutte å ta FRUZAQLA.

Dersom du har glemt å ta FRUZAQLA

Hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose, skal du la være å ta den glemte dosen og deretter ta den neste som planlagt.

Hvis det er mer enn 12 timer til neste dose, skal du ta den glemte dosen og deretter ta den neste som planlagt.

Hvis du kaster opp etter at du har tatt FRUZAQLA, skal du ikke ta en ny kapsel. Fortsett å ta neste dose til vanlig tid.

Før du avbryter behandling med FRUZAQLA

Ikke slutt å ta legemidlet med mindre legen ber deg om det. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Alvorlige bivirkninger

Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger.

Høyt blodtrykk

Snakk med lege hvis du opplever følgende symptomer:

- kraftig hodepine
- ørhet eller svimmelhet

- forvirring
- kraftige brystmerter

Blødning

FRUZAQLA kan forårsake alvorlige blødninger i mage-tarm-kanalen, for eksempel mage, strupe, endetarm eller tarm. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du har følgende symptomer:

- blod i avføringen eller svart avføring
- blod i urinen
- magesmerter
- hoster/kaster opp blod

Alvorlige mage- og tarmproblemer som skyldes gastrointestinal perforasjon

Behandling med FRUZAQLA kan føre til hull i magesekken og tarmen (gastrointestinal perforasjon). Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du har følgende symptomer:

- hoster/kaster opp blod
- kraftige magesmerter som ikke går bort
- rød eller svart avføring

Reversibel hevelse i hjernen (posterior reversibelt encefalopatisyndrom)

Oppsøk legehjelp umiddelbart, og kontakt lege hvis du har følgende symptomer:

- hodepine
- forvirring
- kramper
- endringer i synet

Andre bivirkninger

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- redusert antall blodplater (celler som bidrar til at blodet koagulerer) i blodprøver (trombocytopeni), noe som kan føre til enkelte blåmerker eller blødninger
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen (hypotyreose), noe som kan føre til tretthet, vektøkning og hud- og hårforandringer
- vektnedgang og redusert appetitt (anoreksi)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- endret stemme eller heshet (dysfoni)
- hyppig eller løs avføring (diaré)
- smertefull eller tørr munn, munnsår (stomatitt)
- økte nivåer av leverenzymmer i blodprøver, inkludert aspartataminotransferase og alaninaminotransferase
- økte nivåer av bilirubin i blodet (unormal leverfunksjonstest)
- rødhet, smerter, blemmer og hevelse på håndflatene eller fotsålene (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom)
- skjelett-, muskel-, bryst- eller nakkesmerter (muskel-skjelettubehag)
- leddsmerter (artralgi)
- protein i urinen (proteinuri)
- svakhet, mangel på styrke og energi, overdreven tretthet (asteni/fatigue)

Vanlige (kan forekomme hos opptil til 1 av 10 personer):

- betennelse i lungene (lungebetennelse)
- betennelse i nese og hals (øvre luftveisinfeksjon)
- bakterieinfeksjon
- redusert antall hvite blodlegemer i blodprøver (leukopeni), noe som kan øke risikoen for betennelser
- redusert antall nøytrofiler (type hvite blodlegemer) i blodprøver (nøytropeni), noe som kan øke risikoen for betennelser

- lavt nivå av kalium i blodprøver (hypokalemi)
- neseblødning (epistakse)
- smerter i halsen
- blødninger i fordøyelsessystemet, for eksempel magen, endetarmen eller tarmen (gastrointestinal blødning)
- hull i magesekken (gastrointestinal perforasjon)
- forhøyet nivå av enzymer i bukspyttkjertelen i blodprøver (noe som kan være tegn på problemer med bukspyttkjertelen)
- tannpine, smerter i tannkjøtt eller leppe (orale smerter)
- utslett
- munnsår (mukositt)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil til 1 av 100 personer):

- reversibel hevelse i hjernen (posterior reversibel encefalopatisyndrom)
- smerter i mageområdet, kvalme, oppkast og feber, noe som kan være symptomer på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- sterke smerter i øvre høyre eller midtre del av magen, kvalme og oppkast, noe som kan være symptomer på betennelse i galleblæren (kolecystitt)
- forsinket sårtilheling

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- plutselige, sterke smerter i mage, bryst eller rygg, noe som kan være symptomer på rift i aortaveggen (aortadisseksjon)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer FRUZAQLA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flaskeetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av FRUZAQLA

FRUZAQLA 1 mg harde kapsler

- Virkestoff er frukvintinib. Hver harde kapsel inneholder 1 mg frukvintinib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselfyll: maisstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), talkum (E 553b)
 - Kapselskall: gelatin, titandioksid (E 171), tartrazin (E 102), paraoransje FCF (E 110)

- Trykksverte: skjellakk (E 904), propylenglykol (E 1520), kaliumhydroksid, svart jernoksid (E 172).

FRUZAQLA 5 mg harde kapsler

- Virkestoff er frukvintinib. Hver harde kapsel inneholder 5 mg frukvintinib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselfyll: maisstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), talkum (E 553b)
 - Kapselskall: gelatin, titandioksid (E 171), allurarødt AC (E 129), briljantblått FCF (E 133)
 - Trykksverte: skjellakk (E 904), propylenglykol (E 1520), kaliumhydroksid, svart jernoksid (E 172).

Hvordan FRUZAQLA ser ut og innholdet i pakningen

FRUZAQLA 1 mg harde kapsler (omtrentlig lengde 16 mm) er hvite med gul topp, preget med «HM013» over «1mg».

FRUZAQLA 5 mg harde kapsler (omtrentlig lengde 19 mm) er hvite med rød topp, preget med «HM013» over «5mg».

Hver boks inneholder 21 harde kapsler og et tørkemiddel. Tørkemidlet er et fuktabsorberende materiale fylt i en liten beholder for å beskytte kapslene mot fukt.

Tørkemidlet må oppbevares i boksen. Ikke svelg tørkemidlet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.