

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FRUZAQLA 1 mg kapsułki twarde
FRUZAQLA 5 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

FRUZAQLA 1 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg frukwintynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda 1 mg kapsułka twarda zawiera barwniki: 0,0247 mg tartrazyny (E102) i 0,0004 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

FRUZAQLA 5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg frukwintynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda 5 mg kapsułka twarda zawiera 0,1829 mg barwnika czerwieni Allura AC (E129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

FRUZAQLA 1 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta żelatynowa kapsułka twarda w rozmiarze „3” (o długości około 16 mm), z żółtym wieczkiem i białym korpusem, z nadrukowanym czarnym tuszem „HM013” nad „1mg”.

FRUZAQLA 5 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta żelatynowa kapsułka twarda w rozmiarze „1” (o długości około 19 mm), z czerwonym wieczkiem i białym korpusem, z nadrukowanym czarnym tuszem „HM013” nad „5mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy FRUZAQLA stosowany w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR, i u których podczas

leczenia triflurydyną/tipiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego FRUZAQLA powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Zalecana dawka frukwintynibu wynosi 5 mg (jedna kapsułka 5 mg) raz na dobę przyjmowana w przybliżeniu o tej samej porze codziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowy okres przerwy, co stanowi kompletny cykl trwający 28 dni.

Czas trwania leczenia

Leczenie frukwintynibem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięcie dawki lub wymioty

Jeżeli od przyjęcia pominiętej dawki minęło mniej niż 12 godzin, należy ją przyjąć, a następną dawkę przyjąć tak, jak zaplanowano.

Jeżeli od przyjęcia pominiętej dawki minęło więcej niż 12 godzin, należy ją pominąć, a następną dawkę przyjąć tak, jak zaplanowano.

Jeżeli u pacjenta wystąpiły wymioty po przyjęciu dawki, nie należy ponownie przyjmować dawki w tym samym dniu, lecz kolejnego dnia wznowić stosowanie zgodnie z zaleceniami lekarza.

Dostosowanie dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Dawkę należy modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo i tolerancję. Stosowanie frukwintynibu należy przerwać na stałe u pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować dawki 3 mg przyjmowanej raz na dobę. Zalecany schemat zmniejszania dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecany schemat zmniejszania dawki produktu leczniczego FRUZAQLA

Schemat zmniejszania dawki	Dawka i schemat	Liczba i moc kapsulek
Pierwsze zmniejszenie dawki	4 mg raz na dobę	Cztery kapsułki o dawce 1 mg raz na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	3 mg raz na dobę	Trzy kapsułki o dawce 1 mg raz na dobę

Zalecany schemat modyfikacji dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Zalecana modyfikacja dawki produktu leczniczego FRUZAQLA z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia ¹	Modyfikacja dawki
Nadciśnienie	Stopień 3.	- Wstrzymać stosowanie, jeśli nadciśnienie w stopniu 3. utrzymuje się pomimo rozpoczęcia lub modyfikacji leczenia przeciwnadciśnieniowego. - Jeżeli nadciśnienie ulega poprawie do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego, wznowić stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z Tabelą 1. Jeśli u pacjenta nadal występuje nadciśnienie w stopniu 3. po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, należy przerwać stosowanie na stałe.
	Stopień 4.	Przerwać stosowanie na stałe.
Zdarzenia krwotoczne	Stopień 2.	- Wstrzymać stosowanie aż do momentu całkowitego ustąpienia krwawienia lub poprawie do stopnia 1. - Wznowić stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z Tabelą 1. Jeśli u pacjenta nadal występują zdarzenia krwotoczne w stopniu 2. po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, przerwać stosowanie na stałe.
	Stopień ≥ 3 .	Przerwać stosowanie na stałe.
Białkomocz	≥ 2 g / 24 godziny	- Wstrzymać stosowanie aż do momentu całkowitego braku obecności białka w moczu lub zmniejszenia jego poziomu do < 1 g / 24 godziny (Stopień 1.). - Wznowić stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z Tabelą 1. Jeśli u pacjenta nadal występuje białkomocz na poziomie ≥ 2 g/24 godziny po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, należy przerwać stosowanie na stałe. Przerwać stosowanie na stałe w przypadku wystąpienia zespołu nerczycowego.
Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby	Stopień 2. lub 3.	- Wstrzymać stosowanie aż do momentu, gdy nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby powrócą do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego. - Wznowić stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z Tabelą 1. Jeśli u pacjenta nadal występują nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby w stopniu 2. lub 3. po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, należy przerwać stosowanie na stałe.
	Podwyższenie aktywności	Przerwać stosowanie na stałe.

	aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginowej (AST) stopnia ≥ 2 . ($> 3 \times \text{GGN}$) przy jednoczesnym podwyższeniu poziomu bilirubiny całkowitej $> 2 \times \text{GGN}$ przy braku cholestazy; nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby stopnia 4.	
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (PPES)	Stopień 2.	• Zastosować leczenie wspomagające. • Wstrzymać stosowanie aż do momentu, gdy PPES ulegnie poprawie do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego. • Wznović stosowanie na tym samym poziomie dawki.
	Stopień 3.	• Zastosować leczenie wspomagające. • Wstrzymać stosowanie aż do momentu, gdy PPES ulegnie poprawie do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego. • Wznović stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z Tabelą 1. Jeśli u pacjenta nadal występuje PPES w stopniu 3. po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, należy przerwać stosowanie na stałe.
Inne działania niepożądane	Stopień 3.	• Wstrzymać stosowanie aż do momentu, gdy reakcja ulegnie poprawie do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego. • Wznović stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z Tabelą 1. Jeśli u pacjenta nadal występują inne działania niepożądane w stopniu 3. po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, przerwać stosowanie na stałe
	Stopień 4.	Przerwać stosowanie. Rozważyć wznowienie stosowania w zmniejszonej dawce zgodnie z Tabelą 1, jeśli toksyczność ulegnie poprawie do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego, a potencjalne korzyści będą przeważały nad zagrożeniami.

¹Ocena na podstawie wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych, opracowanych przez Narodowy Instytut Raka, wersja 5.0 (NCI CTCAE v5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu leczniczego FRUZAQLA nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ produkt leczniczy FRUZAQLA nie był badany w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego FRUZAQLA u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu rak jelita grubego z przerzutami.

Sposób podawania

Produkt leczniczy FRUZAQLA jest przeznaczony do podawania doustnego.

Kapsułki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia i należy połykać je w całości.

Kapsułek nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ potencjalny wpływ takich ingerencji jest nieznany.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadciśnienie

U pacjentów leczonych frukwintynibem zgłaszano występowanie nadciśnienia, w tym również przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia frukwintynibem pacjentów z wcześniej rozpoznanym nadciśnieniem należy monitorować i poddawać odpowiedniej kontroli zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Postępowanie medyczne w przypadku nadciśnienia polega na stosowaniu przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych i dostosowywaniu dawki frukwintynibu w razie potrzeby (patrz punkt 4.2). Stosowanie frukwintynibu należy przerwać na stałe w przypadku nadciśnienia, którego nie można kontrolować terapią przeciwnadciśnieniową lub u pacjentów z przełomem nadciśnieniowym.

Zdarzenia krwotoczne

U pacjentów leczonych frukwintynibem zgłaszano występowanie zdarzeń krwotocznych, w tym zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Po leczeniu frukwintynibem u

pacjentów zgłaszano występowanie poważnych, a czasem śmiertelnych zdarzeń związanych z krwawieniem.

U pacjentów, u których występuje ryzyko krwawienia, w tym otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub inne produkty lecznicze zwiększające ryzyko krwawienia, należy monitorować profil hematologiczny i profil krzepnięcia zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego krwawienia wymagającego natychmiastowej interwencji medycznej należy przerwać na stałe stosowanie frukwintynibu (patrz punkt 4.2).

Perforacja przewodu pokarmowego

U pacjentów leczonych frukwintynibem zgłaszano występowanie perforacji przewodu pokarmowego, w tym również przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia frukwintynibem pacjentów należy okresowo monitorować pod kątem objawów perforacji przewodu pokarmowego.

U pacjentów, u których doszło do perforacji przewodu pokarmowego, należy przerwać na stałe stosowanie frukwintynibu.

Białkomocz

U pacjentów leczonych frukwintynibem dochodziło do wystąpienia białkomoczu.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia frukwintynibem należy monitorować pacjentów pod kątem białkomoczu zgodnie ze standardową praktyką medyczną. Jeśli w teście paskowym z moczu zostanie wykryty białkomocz na poziomie ≥ 2 g / 24 godziny, może być konieczne zastosowanie przerw w dawkowaniu, dostosowanie dawki lub przerwanie stosowania. U pacjentów, u których doszło do rozwoju zespołu nerczycowego, należy przerwać na stałe stosowanie frukwintynibu (patrz punkt 4.2).

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (ang. *palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*, PPES)

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej jest najczęściej zgłaszanym dermatologicznym działaniem niepożądanym (patrz punkt 4.8).

W przypadku wykrycia reakcji skórnych stopnia ≥ 2 , może być konieczne zastosowanie przerw w dawkowaniu, dostosowanie dawki lub przerwanie stosowania (patrz punkt 4.2).

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

Podczas leczenia frukwintynibem w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie PRES u jednego pacjenta (0,1%) (patrz również punkt 4.8). Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii jest rzadkim zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się bólem głowy, napadami padaczkowymi, letargiem, splątaniem, zmianami stanu psychicznego, ślepotą i innymi zaburzeniami widzenia lub zaburzeniami neurologicznymi, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez niego. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia przez badanie obrazowe mózgu, najlepiej wykonane metodą rezonansu magnetycznego (MRI). U tych pacjentów, u których doszło do rozwoju PRES, zaleca się przerwanie stosowania frukwintynibu wraz z kontrolą nadciśnienia i wspomagającym postępowaniem medycznym w przypadku innych objawów.

Utrudnione gojenie się ran

U jednego pacjenta leczonego frukwintynibem w badaniach klinicznych zgłaszano utrudnione gojenie się ran (0,1%).

Pacjentom zaleca się wstrzymanie stosowania frukwintynibu przez co najmniej 2 tygodnie przed operacją. Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, nie należy wznowiać podawania frukwintynibu przez co najmniej 2 tygodnie po operacji, gdy istnieją dowody na prawidłowe gojenie się ran.

Tętnicze i żylnie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zaleca się unikanie rozpoczynania leczenia frukwintynibem u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) lub jeśli w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpił u nich udar i (lub) przemijający napad niedokrwienności. W przypadku podejrzenia zakrzepicy tętniczej należy natychmiast przerwać stosowanie frukwintynibu.

Substancje pomocnicze

Frukwintynib 1 mg w postaci kapsułek zawiera tartrazynę (E102) i żółcień pomarańczową (E110), które mogą powodować reakcje alergiczne.

Frukwintynib 5 mg w postaci kapsułek zawiera czerwień Allura AC (E129), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę frukwintynibu

Induktory CYP3A

Podawanie frukwintynibu w skojarzeniu z ryfampicyną (silnym induktorem CYP3A) w dawce 600 mg raz na dobę spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} frukwintynibu o 65% i spowodowało obniżenie C_{max} o 12%. Należy unikać jednoczesnego stosowania frukwintynibu z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A.

Inhibitory CYP3A

Podawanie frukwintynibu w skojarzeniu z itrakonazolem (silnym inhibitorem CYP3A) w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie doprowadziło do istotnych klinicznie zmian w zakresie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) oraz C_{max} frukwintynibu. Podczas jednoczesnego stosowania wraz z inhibitorami CYP3A nie jest potrzebne dostosowywanie dawki frukwintynibu.

Leki obniżające poziom kwasu żołądkowego

Podawanie frukwintynibu w skojarzeniu z rabeprazolem (inhibitorem pompy protonowej) w dawce 40 mg raz na dobę nie spowodowało znaczących klinicznie zmian w AUC frukwintynibu. Podczas jednoczesnego stosowania wraz z lekami obniżającymi poziom kwasu żołądkowego nie jest potrzebne dostosowywanie dawki frukwintynibu.

Wpływ frukwintynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze będące substratami glikoproteiny P (P-gp)

Podawanie w skojarzeniu pojedynczej dawki eteksylanu dabigatranu wynoszącej 150 mg (substrat P-gp) wraz z pojedynczą dawką frukwintynibu wynoszącą 5 mg spowodowało obniżenie AUC dabigatranu o 9%. Nie jest zalecane dostosowywanie dawki substratów P-gp podczas jednoczesnego stosowania z frukwintynibem.

Produkty lecznicze będące substratami białka oporności raka piersi (BCRP)

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 10 mg rozuwastatyny (substrat BCRP) wraz z pojedynczą dawką 5 mg frukwintynibu spowodowało obniżenie AUC rozuwastatyny o 19%. Nie jest zalecane dostosowywanie dawki substratów BCRP podczas jednoczesnego stosowania z frukwintynibem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia frukwintynibem oraz przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki frukwintynibu.

Ciąża

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania frukwintynibu u kobiet w ciąży.

W oparciu o mechanizm działania, frukwintynib może wywierać szkodliwy wpływ na płód. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym wywoływanie wad rozwojowych u płodu (patrz punkt 5.3). Produktu FRUZAQLA nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania frukwintynibu.

Jeśli frukwintynib jest stosowany podczas ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, musi ona zostać poinformowana o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania frukwintynibu podczas karmienia piersią. Nie wiadomo, czy frukwintynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak danych z badań na zwierzętach dotyczących przenikania frukwintynibu do mleka zwierząt. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią.

Nie należy karmić piersią podczas leczenia oraz przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu frukwintynibu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały, że frukwintynib może wywierać szkodliwy wpływ na płodność u samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Frukwintynib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu frukwintynibu może wystąpić zmęczenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są nadciśnienie (49,3%), anoreksja (35,6%), białkomocz (35,5%), PPES (34,6%), niedoczynność tarczycy (32,4%), dysfonia (28,6%), biegunka (26,3%) i astenia (24,5%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 są nadciśnienie (19,1%) i PPES (8,3%).

Najczęściej występującymi poważnymi działaniami niepożądanymi są krwotok z przewodu pokarmowego (1,5%), zapalenie płuc (1,5%), nadciśnienie (1,5%) i perforacja przewodu pokarmowego (1,3%).

Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosi 7,6%. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerywania leczenia jest białkomocz (1,6%).

Częstość zmniejszania dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosi 20,5%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszania dawki są PPES (6,4%), nadciśnienie (3,7%) i białkomocz (3,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych oparto na danych zbiorczych z badań klinicznych prowadzonych z udziałem 911 pacjentów z wcześniej leczonym mCRC. Pacjenci otrzymywali co najmniej 1 dawkę (5 mg) frukwintynibu w monoterapii (5 mg raz na dobę przez 3 tygodnie/1 tydzień przerwy) podczas mediany czasu wynoszącej 3,68 miesiąca.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych lub podczas stosowania frukwintynibu po wprowadzeniu do obrotu zebrano w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości. W obrębie każdej klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są ułożone według częstości, a najczęściej występujące działania są przedstawione jako pierwsze. Częstość występowania określona jest w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności od najbardziej poważnych.

Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z mCRC leczonych frukwintynibem (N=911)

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane Wszystkie stopnie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie płuc Zakażenia górnych dróg oddechowych ¹ Zakażenia bakteryjne ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość ³
	Często	Leukopenia ⁴ Neutropenia ⁵
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ⁶
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Anoreksja ⁷
	Często	Hipokaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii*
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie ⁸
	Częstość nieznana	Rozwarstwienie aorty [†]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Dysfonia ⁹
	Często	Krwawienie z nosa Ból gardła ¹⁰
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Zapalenie jamy ustnej ¹¹

	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego ¹² Perforacja przewodu pokarmowego ¹³ Zwiększona aktywność enzymów trzustkowych ¹⁴ Ból w jamie ustnej ¹⁵
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki ¹⁶
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność bilirubiny całkowitej ¹⁷ Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
	Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego ¹⁸
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej
	Często	Wysypka ¹⁹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy ²⁰ Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz ²¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia Zmęczenie
	Często	Zapalenie błony śluzowej
	Niezbyt często	Utrudnione gojenie się ran*, ²²

Dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie wszystkich pacjentów z mCRC, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę (5 mg) frukwintynibu w monoterapii (5 mg raz na dobę przez 3 tygodnie/1 tydzień przerwy) w następujących badaniach zbiorczych: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 w tym kohorta wstępna japońskiego badania dotyczącego bezpieczeństwa przeprowadzonego metodą otwartej próby; 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Zgłaszano w badaniach klinicznych oraz w warunkach po wprowadzeniu do obrotu.

†Zgłaszano w warunkach po wprowadzeniu do obrotu.

Następujące terminy reprezentują grupę powiązanych zdarzeń, które opisują bardziej schorzenie niż pojedyncze zdarzenie:

¹Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych

²Zakażenia bakteryjne obejmują bezobjawową bakteriurię, zakażenie bakteryjne, bakteriurię, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie okrężnicy wywołane przez *Clostridium difficile*, zakażenie *Clostridium difficile*, posocznicę wywołaną przez *Enterobacter*, zakażenie dróg moczowych wywołane przez *Escherichia coli*, zapalenie mieszków włosowych, czyraka, zanokcicę, paciorkowcowe zapalenie gardła, bakterie paciorkowcowe, bakteryjne zakażenie dróg moczowych, gronkowcowe zakażenie dróg moczowych

³Małopłytkowość obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi, małopłytkowość

⁴Leukopenia obejmuje leukopenię, zmniejszenie liczby krwinek białych

⁵Neutropenia obejmuje neutropenię, zmniejszenie liczby neutrofilów

⁶Niedoczynność tarczycy obejmuje podwyższony poziom hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy

⁷Anoreksja obejmuje zmniejszenie apetytu, utratę masy ciała

⁸Nadciśnienie obejmuje podwyższone rozkurczowe ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, nadciśnienie rozkurczowe, nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy

⁹Dysfonia obejmuje afonię, dysfonię

¹⁰Ból gardła obejmuje dyskomfort w gardle, ból gardła, dyskomfort w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła

¹¹Zapalenie jamy ustnej obejmuje aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie dziąseł, owrzodzenie ust, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie języka

¹²Krwotok z przewodu pokarmowego obejmuje krwotok z odbytu, krwotok z zespoleń, krwotok z żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w kale, krwotok z hemoroidów, krwotok jelitowy, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z odbytnicy, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego

¹³Perforacja przewodu pokarmowego obejmuje perforację żołądka, perforację wrzodu żołądka, perforację przewodu pokarmowego, perforację jelita, perforację jelita grubego, perforację odbytnicy, perforację jelita cienkiego

¹⁴Enzymy trzustkowe podwyższone obejmują amylazę podwyższoną, hiperamylazemię, hiperlipazemię, lipazę podwyższoną

¹⁵Ból w jamie ustnej obejmuje ból dziąseł, ból w jamie ustnej, ból zęba

¹⁶Zapalenie trzustki obejmuje zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki

¹⁷Podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej obejmuje podwyższone stężenie bilirubiny sprzężonej, podwyższone stężenie bilirubiny we krwi, podwyższone stężenie bilirubiny niezwiązanej we krwi, hiperbilirubinemię, żółtaczkę, żółtaczkę cholestatyczną

¹⁸Zapalenie pęcherzyka żółciowego obejmuje zapalenie pęcherzyka żółciowego, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, zakaźne zapalenie pęcherzyka żółciowego

¹⁹Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę rumieniową, plamistą wysypkę, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą

²⁰Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy obejmuje ból kości, kurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi, ból w kończynie

²¹Białkomocz obejmuje albuminurię, obecność białka w moczu, proteinurię

²²Utrudnione gojenie się ran obejmuje zaburzenia gojenia, rozejście się rany

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące następujących wybranych działań niepożądanych pochodzą od pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę (5 mg) frukwintynibu (5 mg raz na dobę przez 3 tygodnie/1 tydzień przerwy) w ramach trzech randomizowanych kontrolowanych placebo badań (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych opisano w punkcie 4.4.

Nadciśnienie

Nadciśnienie zgłaszano u 47,4% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib. Około połowa tych zdarzeń miała miejsce w trakcie pierwszych 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia frukwintynibem. Zdarzenia dotyczące nadciśnienie w stopniu ≥ 3 . zgłaszano u 18,4% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib. Mediana czasu do początku występowania objawów u pacjentów leczonych frukwintynibem wynosiła 15 dni (zakres: od 1 dnia do 7,6 miesiąca). U trzech pacjentów (0,4%) leczonych frukwintynibem doszło do przełomu nadciśnieniowego. W większości przypadków nastąpiło wyzdrowienie lub ustąpienie objawów po przerwaniu stosowania lub zmniejszeniu dawki, co miało miejsce odpowiednio u 3,1% i 3,7% pacjentów. U 0,5% pacjentów nadciśnienie doprowadziło do przerwania na stałe stosowania leczenia.

Zdarzenia krwotoczne

Zdarzenia krwotoczne zgłaszano u 26,5% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib i u 14,6% pacjentów w grupie placebo. Większość zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych frukwintynibem występowała w stopniu nasilenia od łagodnego do umiarkowanego (częstość występowania zdarzeń krwotocznych stopnia ≥ 3 . wynosiła 2,0% w grupie otrzymującej frukwintynib). Mediana czasu do wystąpienia objawów u pacjentów leczonych frukwintynibem wyniosła 23 dni (zakres: od 1 dnia do 9,8 miesiąca). Zdarzenia krwotoczne, które zakończyły się zgonem odnotowano u 0,5% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib. Częstość występowania zdarzeń krwotocznych prowadzących do przerwania stosowania wynosiła 1,2%. Najczęściej występującymi zdarzeniami krwotocznymi był krwotok z przewodu pokarmowego (7%) i krwawienie z nosa (5,6%). Najczęściej zgłaszanym poważnym zdarzeniem krwotocznym był krwotok z przewodu pokarmowego, który zgłaszano u 1,5% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib w porównaniu do 0,5% pacjentów w grupie placebo.

Perforacja przewodu pokarmowego

Zdarzenia perforacji przewodu pokarmowego odnotowano u 1,5% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib. Perforację przewodu pokarmowego, która zakończyła się zgonem zgłoszono u 0,1% pacjentów leczonych frukwintynibem. Najczęstszym rodzajem perforacji przewodu pokarmowego była perforacja jelita (0,8%). Częstość występowania zdarzeń perforacji przewodu pokarmowego prowadzących do przerwania stosowania wynosiła 1,0%.

Białkomocz

Białkomocz zgłaszano u 32,9% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib. Większość zdarzeń białkomoczu u pacjentów leczonych frukwintynibem występowała w stopniu nasilenia od łagodnego do umiarkowanego (częstość występowania białkomoczu stopnia ≥ 3 . wynosiła 2,8% w grupie otrzymującej frukwintynib). Mediana czasu do początku występowania objawów u pacjentów leczonych frukwintynibem wynosiła 28 dni (zakres: od 6 dni do 1,3 roku). W większości przypadków

wyzdrowienie lub ustąpienie objawów nastąpiło po przerwaniu stosowania lub zmniejszeniu dawki. U 1,8% pacjentów leczonych frukwintynibem białkomocz doprowadził do przerwania na stałe stosowania leczenia.

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (ang. palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, PPES)

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej zgłaszano u 32,7% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib. Częstość występowania PPES stopnia ≥ 3 . w grupie otrzymującej frukwintynib wynosiła 8,5%. Mediana czasu do początku występowania objawów u pacjentów leczonych frukwintynibem wynosiła 20 dni (zakres: od 1 dnia do 7,4 miesiąca). W większości przypadków nastąpiło wyzdrowienie lub ustąpienie objawów po przerwaniu stosowania lub zmniejszeniu dawki, co miało miejsce odpowiednio u 6,4% i 6,3% pacjentów. U 0,5% pacjentów leczonych z powodu PPES doszło do przerwania na stałe stosowania leczenia.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Wśród pacjentów otrzymujących frukwintynib w monoterapii w ramach badań klinicznych odnotowano jeden przypadek (0,1%) PRES (stopnia 4.). PRES zgłaszano również w ramach zastosowania po wprowadzeniu do obrotu. We wszystkich przypadkach zdarzeń PRES objawy ustąpiły po leczeniu i przerwaniu podawania.

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy zgłaszano u 31,5% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib. Częstość występowania zaburzenia funkcji tarczycy stopnia ≥ 3 . w grupie otrzymującej frukwintynib była niewielka (0,3%). Mediana czasu do początku występowania objawów u pacjentów leczonych frukwintynibem wynosiła 56 dni (zakres: od 18 dni do 1,4 roku). Żadne ze zdarzeń nie doprowadziło do zmniejszenia dawki albo przerwania leczenia.

Zakażenia

Zakażenia zgłaszano u 23,4% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib i u 13,3% pacjentów w grupie placebo. Większość przypadków zakażeń u pacjentów leczonych frukwintynibem miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (zakażenia stopnia ≥ 3 . stanowiły 6% w grupie otrzymującej frukwintynib). Ciężkie zakażenia zgłoszono u 4,1% pacjentów i zakażenia zakończone zgonem zgłoszono u 1,0% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib. Częstość występowania zakażeń prowadzących do przerwania stosowania wyniosła 0,9%. Najczęstszą reakcją infekcyjną było zakażenie górnych dróg oddechowych (5,0%). Najczęściej zgłaszanym poważnym zakażeniem było zapalenie płuc (1,4%).

Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby

Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby zgłoszono u 36,4% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib i u 23,5% pacjentów w grupie placebo. Większość zaburzeń wątroby i dróg żółciowych u pacjentów leczonych frukwintynibem miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby stopnia ≥ 3 . wynosiła 8,8% w grupie otrzymującej frukwintynib). Najczęstszymi nieprawidłowościami w badaniach czynności wątroby były podwyższenie poziomu AspAT (18,1%), podwyższenie poziomu bilirubiny całkowitej (18,3%) i podwyższenie poziomu ALT (15,5%). Mediana czasu do wystąpienia choroby u pacjentów leczonych frukwintynibem wyniosła 28 dni (zakres: od 4 dni do 12 miesięcy). Poważne nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby zgłoszono u 2,3% pacjentów i zakończone zgonem nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby zgłoszono u 0,3% pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib. Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby doprowadziły do przerwania i zmniejszenia dawki odpowiednio u 4,6% i 2,0% pacjentów oraz do trwałego przerwania leczenia u 1,5% pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Największą dawką frukwintynibu jaka była badana w ramach badań klinicznych było 6 mg na dobę. Efekty przedawkowania frukwintynibu są nieznane i nie jest znane antidotum na przedawkowanie frukwintynibu. W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie frukwintynibu, zastosować ogólne środki wspomagające i prowadzić obserwację aż do osiągnięcia stabilizacji klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz tyrozynowych receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR), kod ATC: L01EK04

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Frukwintynib jest selektywnym inhibitorem kinaz tyrozynowych VEGFR-1, -2 i -3, którego działanie przeciwnowotworowe wynika z hamowania angiogenezy guza.

Elektrofizjologia serca

Podczas przyjmowania zalecanej dawki frukwintynibu nie obserwowano wydłużenia skorygowanego odstępu QT (QTc) (> 10 milisekund). Analiza QT w zależności od stężenia (N=205) wykazała brak dowodów na związek między stężeniami frukwintynibu w osoczu i zmianami w zakresie odstępu QTc w stosunku do stanu wyjściowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania frukwintynibu wraz z optymalnym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) były oceniane w ramach randomizowanego kontrolowanego placebo badania III fazy prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (FRESCO-2) u pacjentów z mCRC, którzy wcześniej byli poddawani leczeniu chemioterapią opartą między innymi na oksaliplatynie lub irynotekanie. Skuteczność kliniczną frukwintynibu w badaniu FRESCO-2 opisano poniżej.

Badanie FRESCO-2

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania frukwintynibu oceniano w ramach wieloośrodkowego, globalnego, randomizowanego badania fazy III prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (FRESCO-2) z udziałem 691 pacjentów z mCRC, którzy wcześniej byli leczeni standardowymi zarejestrowanymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie; terapią biologiczną anty-VEGF; terapią anty-EGFR w przypadku występowania genu RAS typu dzikiego, oraz doszło u nich do progresji choroby lub występowała u nich nietolerancja na triflurydynę/tipiracyl i (lub) regorafenib. Pacjentów uznawano za nietolerujących triflurydynę/tipiracylu lub regorafenibu, jeśli otrzymali co najmniej 1 dawkę któregoś z tych leków i terapia została u nich przerwana z innych powodów niż progresja choroby. Pacjenci z guzami z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub niezgodnością deficytu naprawczego (dMMR) otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorami immunologicznego

punktu kontrolnego, a pacjentów z guzami z mutacją BRAF V600E leczono wcześniej inhibitorem BRAF, jeśli leczenie takie było zarejestrowane i dostępne w odpowiednim kraju lub regionie danego pacjenta. Randomizacja została poddana stratyfikacji według wcześniej stosowanej terapii (triflurydyna/tipiracyl w por. z regorafenibem w por. z zarówno triflurydyną/tipiracylem, jak i regorafenibem), statusu RAS (typ dziki w por. ze zmutowanym) oraz czasu trwania choroby przerzutowej (≤ 18 miesięcy w por. z > 18 miesięcy).

Pacjenci ze stanem sprawności ≥ 2 w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), frakcją wyrzutową lewej komory serca $\leq 50\%$, skurczowym ciśnieniem krwi > 140 mm Hg lub rozkurczowym ciśnieniem krwi > 90 mm Hg, zawartością białka w moczu ≥ 1 g/24 godz. lub masą ciała < 40 kg zostali wykluczeni z udziału. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS). Kluczowym drugorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji (PFS; oceniany przez badacza z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych [RECIST], wersja 1.1) i inne wspomagające drugorzędowe punkty końcowe włącznie ze wskaźnikiem kontroli choroby.

Łącznie 691 pacjentów zostało poddanych randomizacji (w stosunku 2:1) do otrzymywania frukwintynibu w dawce 5 mg doustnie raz na dobę (N=461) w skojarzeniu z BSC lub placebo doustnie raz na dobę (N=230) w skojarzeniu z BSC (w dalszej części określane jako, odpowiednio, frukwintynib i placebo), przez 21 dni terapii, po których następuje 7 dni bez terapii w 28-dniowym cyklu leczenia.

Wśród 691 pacjentów poddanych randomizacji mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres: od 25 do 86), a 47% pacjentów było ≥ 65 roku życia. Pacjenci płci męskiej stanowili 55,7% pacjentów, 80,9% z nich było rasy białej, a ich stan sprawności według skali ECOG wynosił 0 (43,1%) lub 1 (56,9%). Typ dziki RAS guza zgłaszano u 36,9% pacjentów przy włączaniu do badania. Mediana czasu trwania choroby przerzutowej wynosiła 39 miesięcy (zakres: od 6 miesięcy do 16,1 roku). Mediana liczby wcześniej stosowanych terapii z powodu choroby przerzutowej wynosiła 4 (zakres: od 2 do 16).

Oprócz leczenia chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, 96,4% pacjentów otrzymywało wcześniej terapię anti-VEGF, 38,8% otrzymywało wcześniej terapię anti-EGFR, 52,2 % otrzymywało triflurydynę/tipiracyl, 8,4% otrzymywało regorafenib, 39,4% otrzymywało zarówno triflurydynę/tipiracyl, jak i regorafenib, 4,6% otrzymywało immunoterapię, a 2,3% otrzymywało inhibitor BRAF.

W badaniu FRESCO-2 dodanie frukwintynibu do BSC spowodowało statystycznie istotną poprawę w zakresie OS i PFS w porównaniu do placebo w połączeniu z BSC (patrz Tabela 4 i Rycina 1).

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności z badania FRESCO-2

Punkt końcowy	Frukwintynib (N=461)	Placebo (N=230)
OS		
Mediana w miesiącach (95% CI)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Współczynnik ryzyka ¹ (95% CI)	0,66 (0,55; 0,80)	
Wartość p ²	< 0,001	
PFS ³		
Mediana w miesiącach (95% CI)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Współczynnik ryzyka ¹ (95% CI)	0,32 (od 0,27 do 0,39)	
Wartość p ²	< 0,001	

Skróty: CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; N = liczba pacjentów; OS = całkowity czas przeżycia; PFS = czas przeżycia wolny od progresji

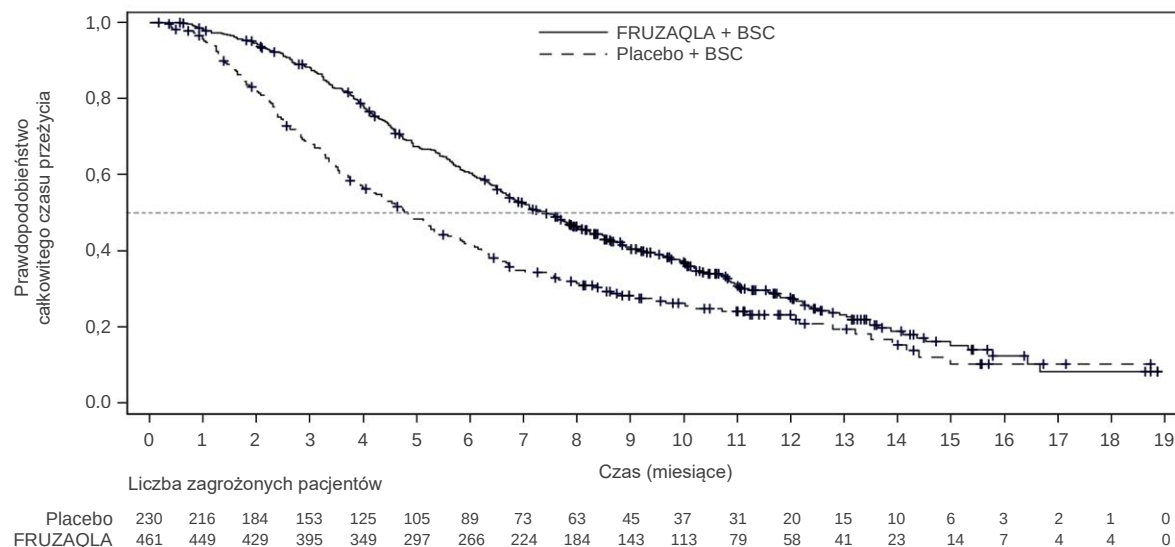
Medianę OS i PFS obliczono z użyciem metody Kaplana-Meiera.

¹Wartość HR i jej 95% CI oszacowano z użyciem stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych), w którym grupa terapeutyczna stanowi jedyną zmienną towarzyszącą.

²Wartość p (2-stronną) obliczono z użyciem stratyfikowanego testu log-rank z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych.

³Ocenione przez badacza z wykorzystaniem kryteriów RECIST, wersja 1.1.

Rysunek 1: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca całkowity czas przeżycia w badaniu FRESCO-2



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego FRUZAQLA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przerzutowym raku jelita grubego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym frukwintynibu mediana czasu do osiągnięcia największego stężenia frukwintynibu w osoczu (T_{max}) wynosiła około 2 godziny. Frukwintrynib wykazał drugi pik wchłaniania po około 24 godzinach od podania leku. Po wielokrotnych podaniach raz na dobę ekspozycja na frukwintynib (C_{max} i AUC_{0-24h}) zwiększała się w sposób proporcjonalny do dawki wraz ze wzrostem zakresu dawki od 1 do 6 mg (od 0,2 do 1,2 razy dawki zalecanej). Po podawaniu frukwintynibu w dawce 5 mg raz na dobę przez 21 dni z zachowaniem 7-dniowej przerwy w trakcie każdego 28-dniowego cyklu u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, stan stacjonarny frukwintynibu osiągnięto po 14 dniach, a średnia akumulacja w oparciu o AUC_{0-24h} wynosiła 4-krotność pojedynczej dawki. Przy stosowaniu zalecanej dawki 5 mg frukwintynibu, średnia geometryczna (%CV) C_{max} i AUC_{0-24h} dla frukwintynibu w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 300 ng/ml (28%) i 5880 ng*h/ml (29%).

Wpływ pokarmu

W porównaniu do pozostawiania na czczo, posiłek o wysokiej zawartości tłuszczu nie wywierał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę frukwintynibu u zdrowych pacjentów. Frukwintynib może być podawany z pokarmem lub bez pokarmu.

Dystrybucja

Rzeczywista objętość dystrybucji frukwintynibu wynosi około 48,5 l. Wiązanie frukwintynibu z białkami osocza wynosi około 95% w warunkach *in vitro* i wiązał się on głównie z albuminą ludzkiej surowicy.

Metabolizm

Frukwintynib jest metabolizowany przez wiele enzymów, w tym CYP450 (podrodziny CYP3A i CYP2C) oraz systemy enzymów innych niż CYP450. Badanie *in vivo* metabolizmu i bilansu masy frukwintynibu znakowanego [¹⁴C] wykazało, że frukwintynib głównie występuje w ludzkim osoczu w niezmienionej formie, stanowiąc około 72% całkowitej ekspozycji w osoczu, a N-demetylowany metabolit za pośrednictwem CYP3A4 stanowi około 17% całkowitej ekspozycji w osoczu. Inne szlaki metaboliczne obejmują monooksydację w wielu miejscach, O-demetylację, N-demetylację, pierścień O-dechinazolinowy oraz hydrolizę amidów. Metabolitami II fazy są głównie koniugaty produktów I fazy z kwasem glukuronowym i siarkowym.

Badania in vitro

Enzymy cytochromu P450

CYP3A4 był głównym enzymem spośród izoform CYP biorących udział w metabolizmie frukwintynibu, z niewielkim udziałem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Frukwintynib nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A, ani induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP3A w stężeniach istotnych terapeutycznie.

Systemy transporterowe

Frukwintynib nie jest substratem glikoproteiny P (P-gp), białka transportera anionów organicznych (OATP)1B1 ani OATP1B3. Frukwintynib hamował glikoproteinę P (P gp) i białko oporności raka piersi (BCRP) w sposób zależny od dawki *in vitro* i wykazywał rozpuszczalność w wodzie zależną od pH. Frukwintynib nie jest inhibitorem OATP1B1, OATP1B3, transportera anionów organicznych (OAT)1, OAT3, transportera kationów organicznych (OCT)2, białka ekstruzji wielolekowej i toksyn (MATE)1, lub MATE2-K w stężeniach istotnych terapeutycznie.

Eliminacja

Pozorny klirens (CL/F) frukwintynibu wynosi 14,8 ml/min w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawkowania raz na dobę u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji frukwintynibu wynosi 42 godziny.

U zdrowych osób po podaniu pojedynczej dawki 5 mg radioznakowanego frukwintynibu, około 60% dawki zostało odzyskane w moczu (0,5% dawki w postaci niezmienionego frukwintynibu), a 30% dawki zostało odzyskane w kale (5% dawki w postaci niezmienionego frukwintynibu).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W oparciu o analizy farmakokinetyki populacji, zaburzenia czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (klirens kreatyniny [CrCL] od 30 do 89 ml/min) nie miały klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę frukwintynibu. W badaniu farmakokinetycznym wartości AUC_{0-inf} i C_{max} dla niezwiązanego frukwintynibu były podobne u pacjentów z umiarkowanymi (CrCL 30 – 59 ml/min,

N = 8) lub ciężkimi (CrCL 15 – 29 ml/min, N = 8) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CrCL $\geq$ 90 ml/min, N = 8).

Zaburzenia czynności wątroby

W oparciu o analizy farmakokinetyki populacji nie obserwowano znaczących klinicznie różnic w zakresie farmakokinetyki frukwintynibu między pacjentami z prawidłową czynnością wątroby a pacjentami z łagodnymi (bilirubina całkowita $\leq$ GGN z wartością AST powyżej GGN lub bilirubina całkowita > 1 do $1,5 \times$ GGN z jakąkolwiek wartością AST) zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie badania farmakokinetycznego poświęconego zaburzeniom czynności wątroby, po podaniu doustnym pojedynczej dawki 2 mg frukwintynibu nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w zakresie znormalizowanego przez dawkę AUC frukwintynibu u pacjentów z umiarkowanym („B” w skali Childa-Pugha) zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Wiek, masa ciała, płeć lub rasa

Analizy farmakokinetyki populacji wykazały, że wiek (od 18 do 82 lat), masa ciała (od 48 do 108 kg), płeć ani rasa nie miały klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę frukwintynibu.

Dzieci i młodzież

U pacjentów poniżej 18. roku życia nie przeprowadzono żadnych badań farmakokinetycznych frukwintynibu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz badaniach toksycznego wpływu na rozród toksyczność obserwowano przy średnich stężeniach frukwintynibu w osoczu poniżej oczekiwanych stężeń terapeutycznych u ludzi.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzonych na zwierzętach główne działania na narządy docelowe identyfikowano w przewodzie pokarmowym, wątrobie i drogach żółciowych, układzie immunologicznym, układzie szkieletowym (kość udowa i zęby), nerkach, układzie krwiotwórczym i nadnerczach i wydają się być powiązane z farmakologią hamowania VEGFR i (lub) zakłócania szlaku sygnałowego VEGF. Wszystkie te zmiany były odwracalne po 4 tygodniach bez leczenia, oprócz tych dotyczących układu szkieletowego (złamane/utracone zęby).

Zaburzenia płodności

W badaniu dotyczącym płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego prowadzonym u szczurów, wskaźniki rozrodczości samców i samic uległy obniżeniu przy narażeniach wynoszących odpowiednio 3,2 i 0,8-krotność ludzkiego AUC. W tym samym badaniu zaobserwowano zwiększone występowanie poronień przed implantacją, zależnie od dawki.

Toksyczny wpływ na rozród

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów toksyczny wpływ na zarodek i płód oraz działanie teratogenne obserwowano przy subklinicznych poziomach ekspozycji przy braku nadmiernego działania toksycznego na matkę, co objawiało się deformacjami w wyglądzie zewnętrznym, budowie narządów wewnętrznych i szkieletu u płodu. Deformacje dotyczyły przede wszystkim głowy, ogona, języka, naczyń krwionośnych, serca, grasicy i rozwijającego się szkieletu (głównie kręgów).

Genotoksyczność

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie obserwowano dowodów na występowanie genotoksyczności.

Kancerogenność

W przypadku frukwintynibu nie przeprowadzono badań pod kątem kancerogenności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Talk (E553b)

Otoczka kapsułki (dotyczy tylko kapsułek twardych 1 mg)

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Tartrazyna (E102)
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

Otoczka kapsułki (dotyczy tylko kapsułek twardych 5 mg)

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Czerwień Allura AC (E129)
Błękit brylantowy FCF (E133)

Tusz do nadruku

Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 45 ml z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym (PP) zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci oraz wkładem osuszającym wykonanym z HDPE i zawierającym żel krzemionkowy. Środek osuszający musi być przechowywany wewnątrz butelki.

Każda butelka zawiera 21 kapsułek twardych. Każda butelka jest opakowana w pudełko tekturowe.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE 1 MG KAPSUŁKI TWARDE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

FRUZAQLA 1 mg kapsułki twarde
frukwintynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg frukwintynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Ten produkt zawiera tartrazynę (E102) i żółcień pomarańczową FCF (E110).
Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wyjmować środka osuszającego z butelki.
Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1827/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

FRUZAQLA 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI 1 MG KAPSUŁKI TWARDE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

FRUZAQLA 1 mg kapsułki twarde
frukwintynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg frukwintynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Ten produkt zawiera tartrazynę (E102) i żółcień pomarańczową FCF (E110).
Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wyjmować środka osuszającego z butelki.
Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1827/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE 5 MG KAPSUŁKI TWARDE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

FRUZAQLA 5 mg kapsułki twarde
frukwintynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg frukwintynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Ten produkt zawiera czerwień Allura AC (E129).
Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wyjmować środka osuszającego z butelki.
Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1827/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

FRUZAQLA 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI 5 MG KAPSUŁKI TWARDE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

FRUZAQLA 5 mg kapsułki twarde
frukwintynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg frukwintynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Ten produkt zawiera czerwień Allura AC (E129).
Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wyjmować środka osuszającego z butelki.
Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1827/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

FRUZAQLA 1 mg kapsułki twarde

FRUZAQLA 5 mg kapsułki twarde

frukwintynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek FRUZAQLA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku FRUZAQLA
3. Jak przyjmować lek FRUZAQLA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek FRUZAQLA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek FRUZAQLA i w jakim celu się go stosuje

Lek FRUZAQLA zawiera substancję czynną frukwintynib, która należy do leków przeciwnowotworowych nazywanych inhibitorami kinaz.

Lek FRUZAQLA stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy (rakiem jelita grubego), który uległ rozprzestrzenieniu się do innych części ciała (przerzutowego). Jest on stosowany, gdy inne metody leczenia nie zadziałały – lub nie są odpowiednie dla pacjenta.

Jak działa lek FRUZAQLA

Komórki nowotworowe potrzebują nowych naczyń krwionośnych do wzrostu. Lek FRUZAQLA uniemożliwia guzom tworzenie nowych naczyń krwionośnych, co spowalnia wzrost i rozprzestrzenianie się nowotworu.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania i powodów zalecenia stosowania tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku FRUZAQLA

Kiedy nie przyjmować leku FRUZAQLA

- jeśli pacjent ma uczulenie na frukwintynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku FRUZAQLA lub w dowolnym momencie podczas leczenia należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje którekolwiek z poniższych schorzeń:

- **Wysokie ciśnienie krwi.** Przed rozpoczęciem i w trakcie przyjmowania tego leku lekarz powinien upewnić się, że ciśnienie krwi u pacjenta znajduje się pod kontrolą.
- **Wszelkie problemy związane z krwawieniem.** Należy powiedzieć lekarzowi o wszelkich problemach związanych z krwawieniem występujących obecnie lub w przeszłości lub jeśli pacjent przyjmuje warfarynę, acenokumarol lub inne leki w celu rozrzedzenia krwi, aby zapobiec powstawaniu zakrzepów.
- **Poważne problemy z żołądkiem i jelitami** spowodowane przez otwór w ścianie jelita (tzw. perforację przewodu pokarmowego). W przypadku wystąpienia poważnych problemów z żołądkiem i jelitami, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.
- **Problemy z nerkami** (na które wskazuje obecność białka w moczu).
- Jakiegokolwiek **problemy ze skórą**, które mogą obejmować zaczerwienienie, ból, obrzęk lub pęcherze po wewnętrznej stronie dłoni lub podeszwach stóp.
- Występowanie niedawno **silnego i uporczywego bólu głowy, zaburzeń widzenia, napadów padaczkowych lub zaburzeń stanu psychicznego** (takich jak splątanie, utrata pamięci lub utrata orientacji). W przypadku zauważenia przez pacjenta lub otoczenie któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Niezagojona rana lub niedawno przebyty lub planowany w najbliższej przyszłości zabieg chirurgiczny. Lek FRUZAQLA może mieć wpływ na sposób **gojenia się ran**.
- **Występowanie niedawno problemów z zakrzepami krwi** w żyłach i tętnicach (naczyniach krwionośnych), w tym udaru, zawału serca, zatoru lub zakrzepicy.

Lekarz może wówczas przepisać pacjentowi inne leki, aby zapobiec bardziej poważnym powikłaniom i złagodzić występujące objawy. Lekarz może tymczasowo wstrzymać przyjęcie kolejnej dawki leku FRUZAQLA lub przerwać stosowanie leku FRUZAQLA.

Dzieci i młodzież

Lek FRUZAQLA nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu raka okrężnicy lub odbytnicy, który uległ rozprzestrzenieniu do innych części ciała.

Lek FRUZAQLA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu leków stosowanych w leczeniu gruźlicy lub pewnych innych zakażeń, takich jak ryfampicyna.

Ciąża

Leku FRUZAQLA nie badano u kobiet w ciąży. Ze względu na działanie leku FRUZAQLA nie należy stosować podczas ciąży, o ile nie jest to wyraźnie konieczne, ponieważ może to zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne ryzyko stosowania tego leku w okresie ciąży.

Antykoncepcja u kobiet

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki leku FRUZAQLA. Należy omówić z lekarzem najodpowiedniejszy dla pacjenta/pacjentki rodzaj antykoncepcji.

Karmienie piersią

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią. Nie wiadomo, czy lek FRUZAQLA przenika do mleka kobiecego, a zatem nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Nie należy karmić piersią podczas leczenia tym lekiem oraz przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki leku FRUZAQLA. Należy omówić z lekarzem najlepsze sposoby karmienia dziecka w tym czasie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek FRUZAQLA wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu leku FRUZAQLA pacjent może odczuwać zmęczenie. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać jakichkolwiek narzędzi lub maszyn, jeśli u pacjenta występują objawy, które wpływają na zdolność do koncentracji uwagi i reakcji.

Lek FRUZAQLA zawiera

Tartrazynę (E102) i żółcień pomarańczową FCF (E110) tylko w kapsułkach 1 mg. Są to barwniki, które mogą powodować reakcje alergiczne.

Czerwień Allura AC (E129) tylko w kapsułkach 5 mg. Jest to barwnik, który może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek FRUZAQLA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka

Zalecana dawka to 5 miligramów (mg) przyjmowane raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia przez 21 dni, po których następuje 7 dni przerwy (bez stosowania leku). Jest to 1 cykl leczenia.

W zależności od sposobu odpowiedzi na leczenie i możliwych działań niepożądanych, lekarz może zalecić pacjentowi zmianę dawki na mniejszą albo tymczasowe lub trwałe przerwanie leczenia.

Jak przyjmować lek FRUZAQLA

- Lek FRUZAQLA można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.
- Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą lub innym napojem.
- Nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać kapsułek, ponieważ nie są znane potencjalne działania niepożądane związane z przyjmowaniem kapsułki inaczej niż w całości.
- Jeśli u pacjenta występują lub pacjent podejrzewa, że mogą wystąpić trudności z połykaniem kapsułek w całości, należy porozmawiać z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.

Jak długo przyjmować lek FRUZAQLA

Lekarz będzie regularnie sprawdzał stan pacjenta. Pacjent będzie kontynuował przyjmowanie leku FRUZAQLA tak długo, jak będzie on działał, a działania niepożądane będą akceptowalne.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku FRUZAQLA

Jeśli pacjent przyjął większą dawkę niż przepisana przez lekarza, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Pacjent może wymagać opieki medycznej, a lekarz może zalecić zaprzestanie przyjmowania leku FRUZAQLA.

Pominięcie przyjęcia leku FRUZAQLA

Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy pominąć nieprzyjętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z planem.

Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało więcej niż 12 godzin, należy przyjąć pominiętą dawkę, a następnie przyjąć kolejną dawkę zgodnie z planem.

Jeśli u pacjenta wystąpiły wymioty po przyjęciu leku FRUZAQLA, nie należy przyjmować kolejnej kapsułki w celu uzupełnienia dawki. Należy kontynuować przyjmując następną dawkę o zwykłej porze.

Przed przerwaniem leczenia lekiem FRUZAQLA

Nie przerywać przyjmowania leku, o ile nie zaleci tego lekarz. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Poważne działania niepożądane

Należy natychmiast poinformować lekarza o wystąpieniu któregośkolwiek z poniższych poważnych działań niepożądanych.

Wysokie ciśnienie krwi

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeżeli u pacjenta wystąpią poniższe objawy:

- silny ból głowy,
- wrażenie bliskiego omdlenia lub zawroty głowy,
- splątanie,
- silny ból w klatce piersiowej.

Krwawienie

Lek FRUZAQLA może powodować silne krwawienie z układu pokarmowego, np. z żołądka, gardła, odbytnicy lub jelita. W przypadku wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną:

- krew w kale lub czarne stolce,
- krew w moczu,
- ból żołądka,
- odkrztuszanie krwi/wymiotowanie krwią.

Poważne problemy z żołądkiem i jelitami spowodowane perforacją przewodu pokarmowego

Leczenie lekiem FRUZAQLA może prowadzić do wystąpienia perforacji w przewodzie pokarmowym.

W przypadku wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną:

- odkrztuszanie krwi/wymiotowanie krwią,
- silny ból żołądka (brzucha) lub nieustępujący ból żołądka,
- czerwone lub czarne stolce.

Odwracalny obrzęk mózgu (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii)

W przypadku wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zwrócić się o ratunkową pomoc medyczną i skontaktować się ze swoim lekarzem:

- ból głowy,
- splątanie,
- napady padaczkowe,
- zmiany widzenia.

Inne działania niepożądane

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych należy poinformować o tym lekarza:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi) wykazane w badaniach krwi (małopłytkowość) – co może powodować łatwe powstawanie siniaków lub krwawienie,

- zmniejszenie aktywności tarczycy (niedoczynność tarczycy), co może powodować zmęczenie, przyrost masy ciała oraz zmiany dotyczące skóry i włosów,
- spadek masy ciała i zmniejszony apetyt (anoreksja),
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie),
- zmiany barwy głosu lub chrypka (dysfonia),
- częste lub luźne wypróżnienia (biegunka),
- bolesność lub suchość w jamie ustnej, afty lub owrzodzenia (zapalenie jamy ustnej),
- podwyższone poziomy enzymów wątrobowych w badaniach krwi, w tym aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej,
- podwyższone poziomy bilirubiny we krwi (nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby),
- zaczerwienienie, ból, pęcherze i obrzęk wewnętrznych części dłoni lub podeszwy stóp (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej),
- ból kości, mięśni, w klatce piersiowej lub szyi (dyskomfort mięśniowo-szkieletowy),
- ból stawów,
- obecność białka w moczu (białkomocz),
- osłabienie, brak siły i energii, nadmierne zmęczenie (astenia/zmęczenie).

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- zakażenie płuc (zapalenie płuc),
- zakażenie w obrębie nosa i gardła (górnych dróg oddechowych),
- zakażenie bakteryjne,
- zmniejszenie liczby krwinek białych w badaniach krwi (leukopenia) – co może zwiększać ryzyko zakażeń,
- zmniejszenie liczby neutrofilów (rodzaj krwinek białych) w badaniach krwi (neutropenia) – co może zwiększać ryzyko zakażeń,
- niskie stężenie potasu stwierdzone w badaniach krwi (hipokaliemia),
- krwawienia z nosa,
- ból gardła,
- krwawienie z przewodu pokarmowego, np. z żołądka, odbytnicy lub jelita (krwotok z przewodu pokarmowego),
- otwór w żołądku (perforacja przewodu pokarmowego),
- podwyższone poziomy enzymów trzustkowych w badaniach krwi (co może być oznaką problemów z trzustką),
- ból zęba, dziąsła lub ból warg (ból jamy ustnej),
- wysypka,
- owrzodzenia w jamie ustnej (zapalenie błony śluzowej).

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- odwracalny obrzęk mózgu (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii),
- ból w okolicy żołądka, nudności, wymioty i gorączka, które mogą być objawami zapalenia trzustki,
- silny ból w prawej górnej lub środkowej części brzucha, nudności i wymioty, które mogą być objawami zapalenia pęcherzyka żółciowego,
- opóźnione gojenie się ran.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- nagły, silny ból brzucha, klatki piersiowej lub pleców, który może być objawem pęknięcia ściany aorty (rozwarstwienia aorty).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek FRUZAQLA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek FRUZAQLA

FRUZAQLA 1 mg kapsułki twarde

- Substancją czynną leku jest frukwintynib. Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg frukwintynibu.
- Pozostałe składniki to:
 - Wypełnienie kapsułki: skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna (E460), talk (E553b)
 - Otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), tartrazyna (E102), żółcień pomarańczowa FCF (E110)
 - Tusz do nadruku: szelak (E904), glikol propylenowy (E1520), potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E172)

FRUZAQLA 5 mg kapsułki twarde

- Substancją czynną leku jest frukwintynib. Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg frukwintynibu.
- Pozostałe składniki to:
 - Wypełnienie kapsułki: skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna (E460), talk (E553b)
 - Otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), czerwień Allura AC (E129), błękit brylantowy FCF (E133)
 - Tusz do nadruku: szelak (E904), glikol propylenowy (E1520), potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E172)

Jak wygląda lek FRUZAQLA i co zawiera opakowanie

FRUZAQLA 1 mg kapsułki twarde (o długości około 16 mm) są koloru białego, z żółtym wieczkiem, z nadrukowanym napisem „HM013” nad „1mg”.

FRUZAQLA 5 mg kapsułki twarde (o długości około 19 mm) są koloru białego, z czerwonym wieczkiem, z nadrukowanym napisem „HM013” nad „5mg”.

Każda butelka zawiera 21 kapsułek twardych oraz środek osuszający. Środek osuszający to materiał pochłaniający wilgoć znajdujący się w niewielkim pojemniku, w celu ochrony kapsułek przed wilgocią.

Środek osuszający ma pozostawać zawsze w butelce. Nie połykać środka osuszającego.

Podmiot odpowiedzialny

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

Dublin 2
D02 HW68
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 Ελλάς 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

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: 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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Dodatkowe źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.