

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

FRUZAQLA 1 mg cápsulas

FRUZAQLA 5 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

FRUZAQLA 1 mg cápsulas

Cada cápsula contém 1 mg de fruquintinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula de 1 mg contém 0,0247 mg de corante tartrazina (E102) e 0,0004 mg de corante amarelo sunset FCF (E110).

FRUZAQLA 5 mg cápsulas

Cada cápsula contém 5 mg de fruquintinib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula de 5 mg contém 0,1829 mg de corante vermelho Allura AC (E129).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

FRUZAQLA 1 mg cápsulas

Cápsula de gelatina dura opaca, tamanho 3 (comprimento aproximado de 16 mm), com uma tampa amarela e um corpo branco com “HM013” impresso sobre “1mg” a tinta preta.

FRUZAQLA 5 mg cápsulas

Cápsula de gelatina dura opaca, tamanho 1 (comprimento aproximado de 19 mm), com uma tampa vermelha e um corpo branco com “HM013” impresso sobre “5mg” a tinta preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

FRUZAQLA em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro colorretal metastático (CCRM) que tenham sido previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR, e que progrediram ou são intolerantes ao tratamento com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib.

4.2 Posologia e modo de administração

FRUZAQLA deve ser iniciado por um médico com experiência na administração de terapia oncológica.

Posologia

A dose recomendada de fruquintinib é de 5 mg (uma cápsula de 5 mg) uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias, durante 21 dias consecutivos, seguidos de um intervalo de 7 dias para perfazer um ciclo completo de 28 dias.

Duração do tratamento

O tratamento com fruquintinib deve ser continuado até à ocorrência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses em falta ou vômitos

Caso esteja em falta uma dose há menos de 12 horas, esta deve ser tomada, devendo a dose seguinte ser tomada conforme planeado.

Caso esteja em falta uma dose há mais de 12 horas, esta deve ser ignorada, devendo a dose seguinte ser tomada conforme planeado.

Se um doente vomitar depois de tomar uma dose, não deve repeti-la no mesmo dia, devendo retomar a administração habitual, conforme prescrito, no dia seguinte.

Ajustes da dose para reações adversas

A dose deve ser modificada com base na segurança e na tolerabilidade. Fruquintinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes que não consigam tolerar uma dose de 3 mg uma vez por dia. A Tabela 1 contém o esquema de redução da dose recomendada para reações adversas.

Tabela 1. Esquema de redução da dose recomendada de FRUZAQLA

Esquema de redução da dose	Dose e esquema	Número e dosagem das cápsulas
Primeira redução da dose	4 mg uma vez por dia	Quatro cápsulas de 1 mg uma vez por dia
Segunda redução da dose	3 mg uma vez por dia	Três cápsulas de 1 mg uma vez por dia

A Tabela 2 contém as modificações da dose recomendadas para reações adversas.

Tabela 2. Modificação da dose recomendada de FRUZAQLA para reações adversas

Reação adversa	Gravidade ¹	Modificação da dose
Hipertensão	Grau 3	- Suspender se a hipertensão de Grau 3 persistir apesar do início ou da modificação do tratamento anti-hipertensivo. - Se a hipertensão recuperar para o Grau 1 ou para o nível basal, retomar com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 1. Se o doente continuar a sofrer de hipertensão de Grau 3 depois de tomar 3 mg por dia, descontinuar permanentemente.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente.

Acontecimentos hemorrágicos	Grau 2	- Suspender até a hemorragia se resolver totalmente ou recuperar para o Grau 1. - Retomar com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 1. Se o doente continuar a sofrer de acontecimentos hemorrágicos de Grau 2 depois de tomar 3 mg por dia, descontinuar permanentemente.
	Grau ≥ 3	Descontinuar permanentemente.
Proteinúria	≥ 2 g/24 horas	- Suspender até a proteinúria se resolver totalmente ou ser <1 g/24 horas (Grau 1). - Retomar com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 1. Se o doente continuar a sofrer de proteinúria ≥ 2 g/24 horas depois de tomar 3 mg por dia, descontinuar permanentemente. Descontinuar permanentemente para síndrome nefrótica.
Anomalias no teste de função hepática	Anomalias no teste de função hepática de Grau 2 ou 3	- Suspender até a anomalia no teste de função hepática recuperar para Grau 1 ou o nível basal. - Retomar com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 1. Se o doente continuar a sofrer de anomalias no teste de função hepática de Grau 2 ou Grau 3 depois de tomar 3 mg por dia, descontinuar permanentemente.
	Aumento de Grau ≥ 2 ($> 3 \times$ LSN) de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) com aumento da bilirrubina total concomitante $>2 \times$ LSN na ausência de colestase; anomalias no teste de função hepática de Grau 4	Descontinuar permanentemente.
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)	Grau 2	- Administrar tratamento de suporte. - Suspender até a SEPP recuperar para o Grau 1 ou o nível basal. - Retomar com o mesmo nível de dose.
	Grau 3	- Administrar tratamento de suporte. - Suspender até a SEPP recuperar para o Grau 1 ou o nível basal. - Retomar com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 1.

		Se o doente continuar a sofrer de SEPP de Grau 3 depois de tomar 3 mg por dia, descontinuar permanentemente.
Outras reações adversas	Grau 3	- Suspender até a reação recuperar para o Grau 1 ou o nível basal. - Retomar com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 1. Se o doente continuar a sofrer de outras reações adversas de Grau 3 depois de tomar 3 mg por dia, descontinuar permanentemente.
	Grau 4	Descontinuar. Considerar retomar com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 1 se a toxicidade recuperar para o Grau 1 ou para o nível basal e o potencial benefício superar os riscos.

¹Classificada de acordo com os critérios de terminologia comum do instituto de oncologia nacional para acontecimentos adversos, versão 5.0 (NCI CTCAE v5).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 5.2).

FRUZAQLA não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave, uma vez que FRUZAQLA não foi estudado nesta população.

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de FRUZAQLA na população pediátrica para a indicação de cancro colorretal metastático.

Modo de administração

FRUZAQLA destina-se a administração por via oral.

As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos e devem ser engolidas inteiras.

As cápsulas não devem ser mastigadas, dissolvidas nem abertas, uma vez que se desconhecem os potenciais efeitos destas alterações.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipertensão

Foi notificada hipertensão, incluindo crise hipertensiva, em doentes tratados com fruquintinib (ver secção 4.8). A hipertensão pré-existente deve ser monitorizada e adequadamente controlada de acordo com as práticas clínicas correntes antes de iniciar o tratamento com fruquintinib.

A hipertensão deve ser medicamente gerida com medicamentos anti-hipertensivos e o ajuste da dose de fruquintinib, se necessário (ver secção 4.2). Fruquintinib deve ser permanentemente descontinuado em caso de hipertensão que não possa ser controlada com terapêutica anti-hipertensiva ou em doentes com crise hipertensiva.

Acontecimentos hemorrágicos

Foram notificados acontecimentos hemorrágicos em doentes tratados com fruquintinib, incluindo acontecimentos do trato gastrointestinal (GI) (ver secção 4.8). Foram notificados acontecimentos de hemorragia grave e por vezes fatal em doentes após o tratamento com fruquintinib.

Os perfis hematológicos e de coagulação devem ser monitorizados de acordo com as práticas clínicas correntes em doentes com risco de hemorragia, incluindo doentes tratados com anticoagulantes ou outros medicamentos concomitantes que aumentem o risco de hemorragia. Em caso de hemorragia grave que exija intervenção médica imediata, o fruquintinib deve ser permanentemente descontinuado (ver secção 4.2).

Perfuração gastrointestinal

Foram notificados acontecimentos de perfuração GI, incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com fruquintinib (ver secção 4.8).

Os sintomas de perfuração GI devem ser monitorizados periodicamente durante o tratamento com fruquintinib.

Fruquintinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes que desenvolvam perfuração GI.

Proteinúria

Ocorreram acontecimentos de proteinúria em doentes tratados com fruquintinib.

A proteinúria deve ser monitorizada antes de iniciar e durante o tratamento com fruquintinib de acordo com as práticas clínicas correntes. Se for detetada proteinúria ≥ 2 g/24 horas em análises à urina (tira-teste), podem ser necessárias interrupções, ajustes ou a descontinuação da dose. Fruquintinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes que desenvolvam síndrome nefrótica (ver secção 4.2).

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

A SEPP é a reação adversa cutânea mais frequentemente notificada (ver secção 4.8).

Se forem detetadas reações cutâneas de Grau ≥ 2 , podem ser necessárias interrupções, ajustes ou a descontinuação da dose (ver secção 4.2).

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Foi notificada PRES em 1 doente (0,1%) tratado com fruquintinib em estudos clínicos (ver também secção 4.8). A PRES é um distúrbio neurológico raro que pode apresentar-se com dor de cabeça, convulsões, letargia, confusão, alteração da função mental, cegueira e outros distúrbios visuais ou neurológicos, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de PRES requer confirmação através

de exames ao cérebro, preferencialmente, imagiologia por ressonância magnética (IRM). Em doentes que desenvolvam PRES, recomenda-se a descontinuação de fruquintinib, juntamente com o controlo da hipertensão e a gestão médica de suporte para outros sintomas.

Cicatrização retardada

Foi notificada cicatrização retardada em 1 doente (0,1%) tratado com fruquintinib em estudos clínicos.

Recomenda-se que os doentes suspendam fruquintinib durante pelo menos 2 semanas antes de uma cirurgia. Fruquintinib não deve ser retomado durante pelo menos 2 semanas após a cirurgia, conforme clinicamente indicado quando existir evidência de cicatrização adequada.

Acontecimentos tromboembólicos arteriais e venosos

Recomenda-se que se evite iniciar o tratamento com fruquintinib em doentes com antecedentes de acontecimentos tromboembólicos (incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar) nos últimos 6 meses ou se tiverem antecedentes de acidente vascular cerebral e/ou acidente isquémico transitório nos últimos 12 meses. Se houver suspeita de trombose arterial, fruquintinib deve ser descontinuado imediatamente.

Excipientes

Fruquintinib 1 mg cápsulas contém tartrazina (E102) e amarelo sunset FCF (E110), que podem causar reações alérgicas.

Fruquintinib 5 mg cápsulas contém vermelho Allura AC (E129), que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de fruquintinib

Indutores do CYP3A

A coadministração de fruquintinib com 600 mg de rifampicina (um indutor forte do CYP3A) uma vez por dia diminuiu a AUC_{inf} do fruquintinib em 65% e diminuiu a C_{max} em 12%. Deve evitar-se a utilização concomitante de fruquintinib com indutores fortes e moderados do CYP3A.

Inibidores do CYP3A

A coadministração de fruquintinib com 200 mg de itraconazol (um inibidor forte do CYP3A) duas vezes por dia não resultou em alterações clinicamente significativas na área sob a curva de concentração-tempo (AUC) e na C_{max} de fruquintinib. Não é necessário ajuste da dose de fruquintinib durante a utilização concomitante com inibidores do CYP3A.

Agentes redutores do ácido gástrico

A coadministração de fruquintinib com 40 mg de rabeprazol (um inibidor da bomba de prótons) uma vez por dia não resultou em alterações clinicamente significativas na AUC de fruquintinib. Não é necessário ajuste da dose de fruquintinib durante a utilização concomitante com agentes redutores do ácido gástrico.

Efeito de fruquintinib na farmacocinética de outros medicamentos

Medicamentos que são substratos da glicoproteína-P (gp-P)

A coadministração de uma dose única de 150 mg de dabigatrano etexilato (um substrato da gp-P) com uma dose única de 5 mg de fruquintinib diminuiu a AUC do dabigatrano em 9%. Não se recomenda um ajuste da dose para substratos da gp-P durante a utilização concomitante com fruquintinib.

Medicamentos que são substratos da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP)

A coadministração de uma única dose de 10 mg de rosuvastatina (um substrato da BCRP) com uma única dose de 5 mg de fruquintinib diminuiu a AUC da rosuvastatina em 19%. Não se recomenda um ajuste da dose para substratos da BCRP durante a utilização concomitante com fruquintinib.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 2 semanas após a última dose de fruquintinib.

Gravidez

Não estão disponíveis dados clínicos sobre a utilização de fruquintinib em mulheres grávidas.

Com base no seu mecanismo de ação, fruquintinib tem o potencial para ser nocivo para o feto. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo malformações fetais (ver secção 5.3). FRUZAQLA não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com fruquintinib.

Se fruquintinib for utilizado durante a gravidez ou a doente engravidar durante o tratamento, a doente deve ser informada do potencial perigo para o feto.

Amamentação

A utilização segura de fruquintinib durante a amamentação não foi estabelecida. Desconhece-se se fruquintinib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não existem dados em animais sobre a excreção de fruquintinib no leite animal. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes amamentados.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento e durante 2 semanas após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de fruquintinib na fertilidade humana. Os resultados de estudos em animais indicam que fruquintinib pode afetar a fertilidade masculina e feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de fruquintinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Pode ocorrer fadiga após a administração de fruquintinib (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são hipertensão (49,3%), anorexia (35,6%), proteinúria (35,5%), SEPP (34,6%), hipotireoidismo (32,4%), disfonia (28,6%), diarreia (26,3%) e astenia (24,5%).

As reações adversas de Grau ≥ 3 mais frequentes são hipertensão (19,1%) e SEPP (8,3%).

As reações adversas graves mais frequentes são hemorragia gastrointestinal (1,5%), pneumonia (1,5%), hipertensão (1,5%) e perfuração gastrointestinal (1,3%).

A frequência de descontinuação do tratamento devido a reações adversas é de 7,6%. A reação adversa mais frequente conducente a descontinuação do tratamento é proteinúria (1,6%).

A frequência de redução da dose devido a reações adversas é de 20,5%. As reações adversas mais frequentes conducentes à redução da dose são SEPP (6,4%), hipertensão (3,7%) e proteinúria (3,4%).

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas baseiam-se em dados agrupados de estudos clínicos com 911 doentes com CCRm previamente tratado. Os doentes foram expostos a pelo menos 1 dose (5 mg) de fruquintinib em monoterapia (5 mg uma vez por dia, 3 semanas sim/1 semana não) durante uma mediana de 3,68 meses.

As reações adversas notificadas em estudos clínicos ou na utilização pós-comercialização de fruquintinib são indicadas na Tabela 3 por classe de sistemas de órgãos da MedDRA e por frequência. Em cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, sendo as reações mais frequentes apresentadas primeiro. As frequências definem-se como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\,000$); e frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados de pós-comercialização disponíveis). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente.

Tabela 3. Reações adversas notificadas em doentes com CCRm tratados com fruquintinib (N=911)

Classes de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reações adversas Todos os graus
Infeções e infestações	Frequentes	Pneumonia Infeção das vias respiratórias superiores ¹ Infeções bacterianas ²
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Trombocitopenia ³
	Frequentes	Leucopenia ⁴ Neutropenia ⁵
Doenças endócrinas	Muito frequentes	Hipotireoidismo ⁶
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Anorexia ⁷
	Frequentes	Hipocaliemia
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Síndrome de encefalopatia posterior reversível*
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão ⁸
	Desconhecida	Dissecção da aorta [†]

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Disfonia ⁹
	Frequentes	Epistaxe Dor de garganta ¹⁰
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia Estomatite ¹¹
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal ¹² Perfuração gastrointestinal ¹³ Enzimas pancreáticas aumentadas ¹⁴ Dor na boca ¹⁵
	Pouco frequentes	Pancreatite ¹⁶
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada Bilirrubina total aumentada ¹⁷ Alanina aminotransferase aumentada
	Pouco frequentes	Colecistite ¹⁸
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar
	Frequentes	Erupção cutânea ¹⁹
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mal-estar musculoesquelético ²⁰ Artralgia
Doenças renais e urinárias	Muito frequentes	Proteinúria ²¹
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Astenia Fadiga
	Frequentes	Inflamação da mucosa
	Pouco frequentes	Cicatrização retardada de feridas*, ²²

Os dados de segurança baseiam-se em todos os doentes com CCRm que receberam pelo menos 1 dose (5 mg) de fruquintinib em monoterapia (5 mg uma vez por dia, 3 semanas sim/1 semana não) nos seguintes estudos agrupados: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 incluindo a coorte japonesa inicial de segurança em regime aberto; 2009-013-00CH1; 2012-013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Notificadas em estudos clínicos e no âmbito pós-comercialização.

†Notificadas no âmbito pós-comercialização.

Os termos que se seguem representam um grupo de acontecimentos relacionados que descrevem uma condição médica e não um acontecimento isolado:

¹A infecção das vias respiratórias superiores inclui nasofaringite, faringite, infecção das vias respiratórias superiores

²As infeções bacterianas incluem bacteriúria assintomática, infecção bacteriana, bacteriúria, celulite, colite por *clostridium difficile*, infecção por *clostridium difficile*, sépsis por *enterobacter*, infecção do trato urinário por *escherichia*, foliculite, furúnculo, paroníquia, faringite estreptocócica, bacteriemia estreptocócica, infecção do trato urinário por bactérias, infecção do trato urinário por estafilococos

³A trombocitopenia inclui diminuição da contagem de plaquetas, trombocitopenia

⁴A leucopenia inclui leucopenia, diminuição da contagem de glóbulos brancos

⁵A neutropenia inclui neutropenia, diminuição da contagem de neutrófilos

⁶O hipotireoidismo inclui aumento da hormona estimuladora da tiroide no sangue, hipotireoidismo

⁷A anorexia inclui diminuição do apetite, perda de peso

⁸A hipertensão inclui aumento da pressão arterial diastólica, aumento da pressão arterial, hipertensão diastólica, hipertensão, crise hipertensiva

⁹A disfonia inclui afonia, disfonia

¹⁰A dor de garganta inclui desconforto na laringe, dor na laringe, desconforto orofaríngeo, dor orofaríngea

¹¹A estomatite inclui úlcera aftosa, ulceração gengival, ulceração bucal, estomatite, ulceração da língua

¹²A hemorragia gastrointestinal inclui hemorragia anal, hemorragia anastomótica, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematoquezia, hemorragia hemorroidal, hemorragia intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia retal, hemorragia gastrointestinal superior

¹³A perfuração gastrointestinal inclui perfuração gástrica, perfuração da úlcera gástrica, perfuração gastrointestinal, perfuração intestinal, perfuração do intestino grosso, perfuração retal, perfuração do intestino delgado

¹⁴As enzimas pancreáticas aumentadas incluem aumento da amilase, hiperamilasemia, hiperlipasemia, aumento da lipase

¹⁵A dor na boca inclui dor nas gengivas, dor na boca, dor de dentes

¹⁶A pancreatite inclui pancreatite, pancreatite aguda

¹⁷A bilirrubina total aumentada inclui bilirrubina conjugada aumentada, bilirrubina sanguínea aumentada, bilirrubina sanguínea não conjugada aumentada, hiperbilirrubinemia, iténcia, iténcia colestática

¹⁸A colecistite inclui colecistite, colecistite aguda, colecistite infecciosa

¹⁹A erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa

²⁰O mal-estar musculoesquelético inclui dor nos ossos, espasmos musculares, dor no peito musculoesquelética, dor musculoesquelética, dor no pescoço, dor nas extremidades

²¹A proteinúria inclui albuminúria, presença de proteína na urina, proteinúria

²²A cicatrização retardada de feridas inclui cicatrização retardada, deiscência de feridas

Descrição das reações adversas selecionadas

Os dados sobre as reações adversas selecionadas que se seguem baseiam-se em doentes que receberam pelo menos 1 dose (5 mg) de fruquintinib (5 mg uma vez por dia, 3 semanas sim/1 semana não) em três estudos aleatorizados controlados por placebo (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). As diretrizes de gestão destas reações adversas são descritas na secção 4.4.

Hipertensão

Foi notificada hipertensão em 47,4% dos doentes no braço de fruquintinib. Aproximadamente metade destes acontecimentos ocorreu durante as primeiras 2 semanas após o início do tratamento com fruquintinib. Foram notificados acontecimentos de hipertensão de Grau ≥ 3 em 18,4% dos doentes no braço de fruquintinib. O tempo mediano até ao início nos doentes tratados com fruquintinib foi de 15 dias (intervalo: 1 dia a 7,6 meses). Três doentes (0,4%) tratados com fruquintinib tiveram crises hipertensivas. A maioria dos acontecimentos recuperou ou resolveu-se após a interrupção ou redução da dose, que ocorreu em 3,1% e 3,7% dos doentes, respetivamente. Em 0,5% dos doentes, a hipertensão conduziu à descontinuação permanente do tratamento.

Acontecimentos hemorrágicos

Foram notificados acontecimentos hemorrágicos em 26,5% dos doentes no braço de fruquintinib e 14,6% no braço de placebo. A maioria dos acontecimentos hemorrágicos nos doentes tratados com fruquintinib foi de gravidade ligeira a moderada (a incidência de acontecimentos hemorrágicos de Grau ≥ 3 foi de 2,0% no braço de fruquintinib). O tempo mediano até ao início nos doentes tratados com fruquintinib foi de 23 dias (intervalo: 1 dia a 9,8 meses). Foram notificados acontecimentos hemorrágicos fatais em 0,5% dos doentes no braço de fruquintinib. A incidência dos acontecimentos hemorrágicos conducentes à descontinuação da dose foi de 1,2%. As reações hemorrágicas mais frequentes foram hemorragia gastrointestinal (7%) e epistaxe (5,6%). O acontecimento hemorrágico grave mais frequentemente notificado foi hemorragia gastrointestinal, que foi notificada em 1,5% dos doentes no braço de fruquintinib em comparação com 0,5% no braço de placebo.

Perfuração gastrointestinal (GI)

Foram notificados acontecimentos de perfuração gastrointestinal em 1,5% dos doentes no braço de fruquintinib. Foi notificada perfuração GI fatal em 0,1% dos doentes tratados com fruquintinib. O acontecimento de perfuração GI mais frequente foi perfuração intestinal (0,8%). A incidência dos acontecimentos de perfuração GI conducentes à descontinuação da dose foi de 1,0%.

Proteinúria

Foi notificada proteinúria em 32,9% dos doentes no braço de fruquintinib. A maioria dos acontecimentos de proteinúria nos doentes tratados com fruquintinib foi de gravidade ligeira a moderada (a incidência de acontecimentos de proteinúria de Grau ≥ 3 foi de 2,8% no braço de fruquintinib). O tempo mediano até ao início nos doentes tratados com fruquintinib foi de 28 dias (intervalo: 6 dias a 1,3 anos). A maioria dos acontecimentos recuperou ou resolveu-se após a interrupção ou redução da dose. Em 1,8% dos doentes tratados com fruquintinib, a proteinúria conduziu à descontinuação permanente do tratamento.

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP)

Foi notificada síndrome de eritrodisestesia palmoplantar em 32,7% dos doentes no braço de fruquintinib. A incidência de SEPP de Grau ≥ 3 no braço de fruquintinib foi de 8,5%. O tempo

mediano até ao início nos doentes tratados com fruquintinib foi de 20 dias (intervalo: 1 dia a 7,4 meses). A maioria dos acontecimentos recuperou ou resolveu-se após a interrupção ou redução da dose, que ocorreu em 6,4% e 6,3% dos doentes, respetivamente. Em 0,5% dos doentes tratados, a SEPP conduziu à descontinuação permanente do tratamento.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Foi notificado um caso (0,1%) de PRES (Grau 4) em doentes que receberam fruquintinib em monoterapia em estudos clínicos. A PRES também foi notificada na experiência pós-comercialização. Todos os acontecimentos de PRES foram resolvidos após a descontinuação do tratamento e da dose.

Hipotiroidismo

Foi notificado hipotiroidismo em 31,5% dos doentes no braço de fruquintinib. A incidência de disfunção da tiroide de Grau ≥ 3 no braço de fruquintinib foi baixa (0,3%). O tempo mediano até ao início nos doentes tratados com fruquintinib foi de 56 dias (intervalo: 18 dias a 1,4 anos). Nenhum acontecimento conduziu à redução ou descontinuação da dose.

Infeções

Foram notificadas infeções em 23,4% dos doentes no braço de fruquintinib e em 13,3% no braço de placebo. A maioria dos acontecimentos de infeção nos doentes tratados com fruquintinib foi de gravidade ligeira a moderada (a incidência de infeções de Grau ≥ 3 foi de 6% no braço de fruquintinib). Foram notificadas infeções graves em 4,1% dos doentes e foram notificadas infeções fatais em 1,0% dos doentes no braço de fruquintinib. A incidência das infeções conducentes à descontinuação da dose foi de 0,9%. A reação infecciosa mais frequente foi a infeção das vias respiratórias superiores (5,0%). A infeção grave mais frequentemente notificada foi pneumonia (1,4%).

Anomalias no teste de função hepática

Foram notificadas anomalias no teste de função hepática em 36,4% dos doentes no braço de fruquintinib e 23,5% no braço de placebo. A maioria das afeções hepatobiliares nos doentes tratados com fruquintinib foi de gravidade ligeira a moderada (a incidência de anomalias no teste de função hepática de Grau ≥ 3 foi de 8,8% no braço de fruquintinib). Os acontecimentos de anomalia no teste de função hepática mais frequentes foram aumento de AST (18,1%), aumento de bilirrubina total (18,3%) e aumento de ALT (15,5%). O tempo mediano até ao início nos doentes tratados com fruquintinib foi de 28 dias (intervalo: 4 dias a 12 meses). Foram notificadas anomalias graves no teste de função hepática em 2,3% dos doentes e foram notificadas anomalias fatais no teste de função hepática em 0,3% dos doentes no grupo de fruquintinib. As anomalias no teste de função hepática levaram à interrupção e redução da dose em 4,6% e 2,0% dos doentes, respetivamente, e à descontinuação permanente em 1,5% dos doentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A dose mais elevada de fruquintinib avaliada em estudos clínicos foi de 6 mg por dia. Desconhecem-se os efeitos da sobredosagem de fruquintinib e não existe um antídoto conhecido para a sobredosagem de fruquintinib. Em caso de sobredosagem, deve-se interromper fruquintinib, devem-se implementar intervenções médicas habituais de suporte e manter em observação até à estabilização clínica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da tirosina cinase dos recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), código ATC: L01EK04

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Fruquintinib é um inibidor seletivo da tirosina cinase dos VEGFR 1, 2 e 3 com efeitos antitumorais resultantes da supressão da angiogénese tumoral.

Eletrofisiologia cardíaca

Não se observou um prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) pela frequência cardíaca (>10 milissegundos) com a dosagem recomendada de fruquintinib. Uma análise da concentração-QT (N=205) não demonstrou evidência alguma de associação entre as concentrações plasmáticas de fruquintinib e as alterações no intervalo QTc em relação ao nível basal.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de fruquintinib combinado com os melhores cuidados de suporte (*Best Supportive Care* - BSC) foram avaliadas num estudo de fase III aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (FRESCO-2) em doentes com CCRm previamente tratado com, pelo menos, esquemas combinados de quimioterapia à base de oxaliplatina ou irinotecano. A eficácia clínica de fruquintinib no estudo FRESCO-2 é descrita abaixo.

Estudo FRESCO-2

A eficácia e segurança clínicas de fruquintinib foram avaliadas num estudo global de fase III multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (FRESCO-2) em 691 doentes com CCRm que tinham sido previamente tratados com terapias padrão aprovadas, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano; terapia biológica anti-VEGF; terapia anti-EGFR em caso de RAS de não mutado, e que progrediram com ou apresentaram intolerância à trifluridina/tipiracilo e/ou ao regorafenib. Os doentes foram considerados intolerantes à trifluridina/tipiracilo ou ao regorafenib se tivessem recebido pelo menos 1 dose de um destes agentes e a terapia tivesse sido descontinuada por outros motivos além de progressão de doença. Os doentes com tumores MSI-H ou dMMR foram previamente tratados com inibidores do *checkpoint* imunitário e os doentes com tumores com mutações BRAF V600E foram previamente tratados com um inibidor do BRAF, se aprovado e disponível no respetivo país ou região dos doentes. A aleatorização foi estratificada por terapia prévia (trifluridina/tipiracilo vs. regorafenib vs. trifluridina/tipiracilo e regorafenib), estado do gene RAS (mutado vs. não mutado) e duração da doença metastática (≤ 18 meses vs. > 18 meses).

Os doentes com um estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , fração ventricular esquerda $\leq 50\%$, pressão arterial sistólica > 140 mm Hg ou pressão arterial diastólica > 90 mm Hg, proteína na urina ≥ 1 g/24 h ou peso corporal < 40 kg foram excluídos. O objetivo primário foi a sobrevivência global (OS). O principal critério de avaliação secundário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS; conforme avaliada pelo investigador utilizando os critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos [RECIST, do inglês “*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*”], versão 1.1) e outros critérios auxiliares de avaliação secundários incluíram a taxa de controlo da doença.

No total, 691 doentes foram aleatorizados (2:1) para receber 5 mg de fruquintinib por via oral uma vez por dia (N=461) mais BSC ou placebo por via oral uma vez por dia (N=230) mais BSC (doravante

designados como fruquintinib e placebo, respetivamente), durante 21 dias com terapia, seguidos de 7 dias sem terapia num ciclo de tratamento de 28 dias.

Os 691 doentes aleatorizados tinham uma idade mediana de 64 anos (intervalo: 25 a 86), dos quais 47% tinham ≥ 65 anos. 55,7% dos doentes eram do sexo masculino, 80,9% eram caucasianos e apresentavam um estado de desempenho ECOG de 0 (43,1%) ou 1 (56,9%). O RAS das células tumorais, na sua versão não mutada, foi identificado em 36,9% dos doentes aquando da entrada no estudo. A duração mediana da doença metastática foi de 39 meses (intervalo: 6 meses a 16,1 anos). O número mediano de linhas terapêuticas prévias para a doença metastática foi de 4 (intervalo: 2 a 16).

Além do tratamento com quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, 96,4% dos doentes receberam terapia prévia anti-VEGF, 38,8% receberam terapia prévia anti-EGFR, 52,2% receberam trifluridina/tipiracilo, 8,4% receberam regorafenib e 39,4% receberam trifluridina/tipiracilo e regorafenib, 4,6% receberam imunoterapia e 2,3% receberam inibidor do BRAF.

No FRESCO-2, a adição do fruquintinib ao BSC resultou numa melhoria estatisticamente significativa da OS e PFS em comparação com placebo mais BSC (ver Tabela 4 e Figura 1).

Tabela 4: Resultados de eficácia do estudo FRESCO-2

Crítério de avaliação	Fruquintinib (N=461)	Placebo (N=230)
OS		
Mediana em meses (IC de 95%)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Hazard Ratio ¹ (IC de 95%)	0,66 (0,55; 0,80)	
Valor p ²	< 0,001	
PFS ³		
Mediana em meses (IC de 95%)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Hazard Ratio ¹ (IC de 95%)	0,32 (0,27 a 0,39)	
Valor p ²	< 0,001	

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; HR=*hazard ratio*; N=número de doentes;

OS=sobrevivência global; PFS =sobrevivência livre de progressão

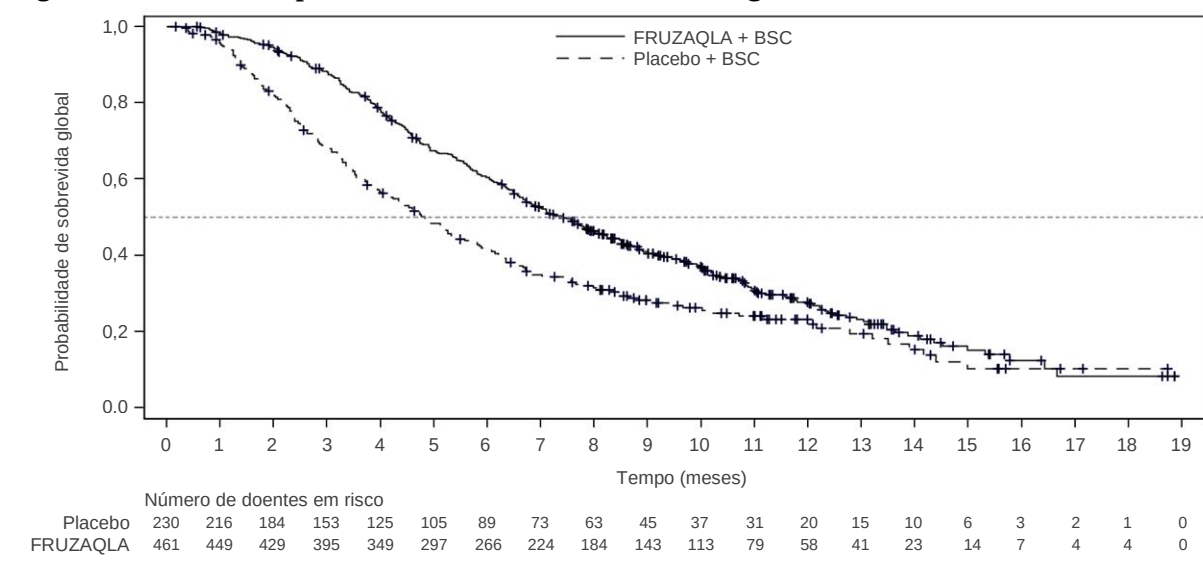
As medianas da OS e PFS foram calculadas utilizando o método de Kaplan-Meier.

¹O HR e o respetivo IC de 95% foram estimados utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado (tendo em conta os fatores de estratificação), em que o braço de tratamento é a única covariável no modelo.

²O valor p (bilateral) foi calculado utilizando um teste *log-rank* estratificado para ter em conta os fatores de estratificação.

³Avaliada pelo investigador utilizando os RECIST, versão 1.1.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier relativa à sobrevivência global no estudo FRESCO-2



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com FRUZAQLA em todos os subgrupos da população pediátrica no cancro colorretal metastático (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de fruquintinib, o tempo mediano até se atingir o pico da concentração plasmática de fruquintinib (T_{max}) foi de aproximadamente 2 horas. Fruquintinib apresentou um segundo pico de absorção aproximadamente 24 horas após a administração do medicamento. Após a repetição da administração de uma vez por dia, a exposição a fruquintinib (C_{max} e AUC_{0-24h}) aumentou de forma proporcional à dose em todo o intervalo de doses de 1 a 6 mg (0,2 a 1,2 vezes a dosagem recomendada). Após a administração de 5 mg de fruquintinib uma vez por dia durante 21 dias, com 7 dias sem terapia de cada ciclo de 28 dias, em doentes com tumores sólidos avançados, o estado de equilíbrio de fruquintinib foi atingido após 14 dias e a acumulação média baseada na AUC_{0-24h} foi 4 vezes superior em relação a uma dose única. Com a dose recomendada de 5 mg de fruquintinib, a média geométrica (%CV) da C_{max} e AUC_{0-24h} de fruquintinib em estado de equilíbrio foi de 300 ng/ml (28%) e 5880 ng*h/ml (29%), respetivamente.

Efeito dos alimentos

Em comparação com o jejum, uma refeição rica em lípidos não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de fruquintinib em indivíduos saudáveis. Fruquintinib pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume aparente de distribuição de fruquintinib é de aproximadamente 48,5 l. A ligação de fruquintinib às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95% *in vitro* e liga-se principalmente à albumina sérica humana.

Biotransformação

Fruquintinib é metabolizado por várias enzimas, incluindo os sistemas enzimáticos CYP450 (subfamílias do CYP3A e CYP2C) e não CYP450. O estudo *in vivo* do metabolismo e equilíbrio de

massa de fruquintinib marcado [14C] demonstrou que fruquintinib existe sobretudo no plasma humano na sua forma inalterada, constituindo aproximadamente 72% da exposição total no plasma, e o metabolito N-demetil de fruquintinib mediado pelo CYP3A4 constitui aproximadamente 17% da exposição total no plasma. Outras vias metabólicas incluem a mono-oxidação em múltiplos locais, a O-desmetilação, a N-desmetilação, o anel O-dequinazolina e a hidrólise do amido. Os metabolitos de fase II são essencialmente conjugados de ácido glucurónico e ácido sulfúrico de produtos da fase I.

Estudos in vitro

Enzimas do citocromo P450

A CYP3A4 foi a principal enzima entre as isoformas do sistema CYP envolvidas no metabolismo de fruquintinib, com ligeiras contribuições da CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. Fruquintinib não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A nem um indutor do CYP1A2, CYP2B6, CYP3A em concentrações terapêuticamente relevantes.

Sistemas transportadores

Fruquintinib não é um substrato da glicoproteína-P (gp-P), da proteína transportadora de aniões orgânicos (OATP)1B1 ou da OATP1B3. Fruquintinib inibiu a glicoproteína-P (gp-P) e a proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) *in vitro* de uma forma dependente da dose e demonstrou solubilidade aquosa dependente do pH. Fruquintinib não é um inibidor da OATP1B1, da OATP1B3, do transportador de aniões orgânicos (OAT)1, do OAT3, do transportador de catiões orgânicos (OCT)2, da proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE)1 ou da MATE2-K em concentrações terapêuticamente relevantes.

Eliminação

A depuração aparente (CL/F) de fruquintinib é de 14,8 ml/min no estado de equilíbrio após a administração uma vez por dia em doentes com tumores sólidos avançados. A semivida de eliminação média de fruquintinib é de aproximadamente 42 horas.

Após a administração de uma dose única de 5 mg de fruquintinib radiomarcado em indivíduos saudáveis, aproximadamente 60% da dose foi recuperada na urina (0,5% da dose como fruquintinib inalterado) e 30% da dose foi recuperada nas fezes (5% da dose como fruquintinib inalterado).

Populações especiais

Compromisso renal

Com base nas análises farmacocinéticas da população, o compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina [CrCL] 30 a 89 ml/min) não teve impacto clinicamente significativo na farmacocinética de fruquintinib. Num estudo farmacocinético, a AUC_{0-inf} e a C_{max} de fruquintinib não ligado foram semelhantes em indivíduos com compromisso renal moderado (CrCL 30 – 59 ml/min, N = 8) ou grave (CrCL 15 – 29 ml/min, N = 8) em comparação com indivíduos com função renal normal (CrCL ≥ 90 ml/min, N = 8).

Compromisso hepático

Com base nas análises farmacocinéticas da população, não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de fruquintinib entre doentes com uma função hepática normal e doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total ≤ LSN com AST superior ao LSN ou bilirrubina total >1 a 1,5 vezes o LSN com qualquer AST). Com base num estudo farmacocinético específico para compromisso hepático, após a administração de uma dose única de 2 mg de fruquintinib por via oral, não se observaram diferenças clinicamente significativas na AUC da dose normalizada de fruquintinib em participantes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) em comparação com indivíduos com função hepática normal.

Idade, peso corporal, sexo ou raça

As análises farmacocinéticas da população demonstraram que a idade (18 a 82 anos), o peso corporal (48 a 108 kg), o sexo e a raça não tiveram um impacto clinicamente relevante na farmacocinética de fruquintinib.

População pediátrica

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com fruquintinib em doentes com menos de 18 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de dose repetida e toxicidade reprodutiva, observou-se toxicidade em concentrações plasmáticas médias de fruquintinib abaixo das concentrações terapêuticas humanas esperadas.

Toxicidade por dose repetida

Em estudos de toxicidade por dose repetida em animais, os principais efeitos nos órgãos-alvo foram identificados no trato gastrointestinal, sistema hepatobiliar, sistema imunitário, sistema esquelético (fêmur e dentes), rins, sistema hematopoiético e glândula suprarrenal e parecem estar relacionados com a farmacologia da inibição do VEGFR e/ou perturbação da via de sinalização do VEGF. Todos os achados foram reversíveis após 4 semanas sem tratamento, excetuando os do sistema esquelético (dentes partidos/perda de dentes).

Diminuição da fertilidade

Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, os índices reprodutivos de machos e fêmeas diminuíram com exposições de 3,2 e 0,8 vezes a AUC humana, respetivamente. No mesmo estudo, foram observados aumentos dependentes da dose na perda pré-implantação.

Toxicidade reprodutiva

Num estudo de desenvolvimento embrionário em ratos, observaram-se efeitos embriotóxicos e teratogénicos com níveis de exposição subclínicos na ausência de toxicidade materna excessiva, consistindo em malformações fetais externas, viscerais e esqueléticas. As malformações afetaram sobretudo a cabeça, cauda, língua, vasos sanguíneos, coração, timo e esqueleto em desenvolvimento (nomeadamente, as vértebras).

Genotoxicidade

Não se observaram evidências de genotoxicidade em estudos *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogénese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com fruquintinib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Amido de milho
Celulose, microcristalina (E460)
Talco (E553b)

Tampa da cápsula (cápsulas de 1 mg apenas)

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Tartrazina (E102)
Amarelo sunset FCF (E110)

Tampa da cápsula (cápsulas de 5 mg apenas)

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Vermelho Allura AC (E129)
Azul brilhante FCF (E133)

Tinta de impressão

Goma-laca (E904)
Propilenoglicol (E1520)
Hidróxido de potássio
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Conservar no recipiente de origem para proteger da humidade.
Manter o frasco bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) (45 ml) com fecho resistente à abertura por crianças de polipropileno (PP) e um cartucho de dessecante de HDPE contendo sílica gel. O dessecante deve ser mantido dentro do frasco.

Cada frasco contém 21 cápsulas. Cada frasco é incluído numa embalagem de cartão.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Irlanda
medinfoEMA@takeda.com

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1827/001

EU/1/24/1827/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de junho de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO COM CÁPSULAS DE 1 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

FRUZAQLA 1 mg cápsulas
fruquintinib

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém 1 mg de fruquintinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este produto contém tartrazina (E102) e amarelo sunset FCF (E110).
Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não remover o dessecante do frasco.
Não ingerir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no recipiente de origem para proteger da humidade.
Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1827/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

FRUZAQLA 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO COM CÁPSULAS DE 1 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

FRUZAQLA 1 mg cápsulas
fruquintinib

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém 1 mg de fruquintinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este produto contém tartrazina (E102) e amarelo sunset FCF (E110).
Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não remover o dessecante do frasco.
Não ingerir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no recipiente de origem para proteger da humidade.
Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1827/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO COM CÁPSULAS DE 5 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

FRUZAQLA 5 mg cápsulas
fruquintinib

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém 5 mg de fruquintinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este produto contém vermelho Allura AC (E129).
Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não remover o dessecante do frasco.
Não ingerir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no recipiente de origem para proteger da humidade.
Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1827/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

FRUZAQLA 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO COM CÁPSULAS DE 5 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

FRUZAQLA 5 mg cápsulas
fruquintinib

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém 5 mg de fruquintinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este produto contém vermelho Allura AC (E129).
Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não remover o dessecante do frasco.
Não ingerir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no recipiente de origem para proteger da humidade.
Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1827/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

FRUZAQLA 1 mg cápsulas FRUZAQLA 5 mg cápsulas fruquintinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é FRUZAQLA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar FRUZAQLA
3. Como tomar FRUZAQLA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar FRUZAQLA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é FRUZAQLA e para que é utilizado

FRUZAQLA contém a substância ativa fruquintinib, um tipo de medicamento para o cancro chamado inibidor da tirosina cinase.

FRUZAQLA é utilizado para tratar doentes adultos com cancro do cólon ou reto (cancro colorretal) que se tenha disseminado a outras partes do corpo (metastático). É utilizado quando outros tratamentos não funcionaram - ou não são adequados para si.

Como funciona FRUZAQLA

Para crescer, as células cancerígenas precisam de novos vasos sanguíneos. FRUZAQLA impede os tumores de criarem novos vasos sanguíneos, o que retarda o crescimento e a disseminação do cancro.

Se tiver alguma dúvida sobre como este medicamento funciona ou porque é que lhe foi receitado, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar FRUZAQLA

Não tome FRUZAQLA

- se tem alergia a fruquintinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar FRUZAQLA ou em qualquer altura durante o tratamento se apresentar qualquer uma das seguintes condições:

- **Tensão arterial alta.** O seu médico deve certificar-se de que a sua tensão arterial está sob controlo antes de iniciar e enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Quaisquer **problemas hemorrágicos.** Informe o seu médico se tem ou se já teve problemas hemorrágicos ou se estiver a tomar varfarina, acenocumarol ou outros medicamentos que diluem o sangue para prevenir coágulos sanguíneos.
- **Problemas graves no estômago e intestinos** causados por um buraco na parede do intestino (conhecido como perfuração gastrointestinal). Se tiver problemas graves no estômago e intestinos, fale imediatamente com o seu médico.
- **Problemas de rins** (indicados pela presença de proteína na urina).
- quaisquer **problemas de pele**, que podem incluir vermelhidão, dor, inchaço ou bolhas nas palmas das mãos ou plantas dos pés.
- **Dor de cabeça intensa e persistente, distúrbios visuais, convulsões ou alterações do estado mental** (tais como confusão, perda de memória ou perda de orientação) recentes. Se sentir, ou as pessoas que o rodeiam observarem, alguma destas alterações, fale imediatamente com o seu médico.
- Uma ferida não cicatrizada ou se tiver sido submetido recentemente ou se irá ser submetido a um procedimento cirúrgico. FRUZAQLA pode afetar a forma como as suas **feridas cicatrizam.**
- **Problemas recentes com coágulos sanguíneos** nas veias e artérias (tipos de vasos sanguíneos), incluindo acidente vascular cerebral (AVC), ataque cardíaco, embolia ou trombose.

O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e reduzir os seus sintomas. O seu médico pode retardar a próxima dose de FRUZAQLA ou interromper o seu tratamento com FRUZAQLA.

Crianças e adolescentes

FRUZAQLA não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes para o tratamento de cancro do cólon ou reto que se tenha disseminado a outras partes do corpo.

Outros medicamentos e FRUZAQLA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar medicamentos para tratar a tuberculose ou outras infeções, como a rifampicina.

Gravidez

FRUZAQLA não foi estudado em mulheres grávidas. Com base no seu modo de ação, FRUZAQLA não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário, uma vez que pode ser prejudicial para o feto. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá discutir consigo os potenciais riscos de tomar este medicamento durante a gravidez.

Contraceção para mulheres

As mulheres que possam engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 2 semanas após a última dose de FRUZAQLA. Fale com o seu médico sobre a contraceção mais adequada para si.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia amamentar. Não se sabe se FRUZAQLA é transmitido para o leite materno, pelo que não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante pelo menos 2 semanas após a última dose de FRUZAQLA. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante esta altura.

Condução de veículos e utilização de máquinas

FRUZAQLA tem um efeito ligeiro na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Pode sentir-se cansado depois de tomar FRUZAQLA. Não conduza nem utilize quaisquer máquinas ou ferramentas se tiver sintomas que afetem a sua capacidade de se concentrar e reagir.

FRUZAQLA contém

Tartrazina (E102) e amarelo sunset FCF (E110) apenas nas cápsulas de 1 mg. Tratam-se de agentes corantes, que podem causar reações alérgicas.

Vermelho Allura AC (E129) apenas nas cápsulas de 5 mg. Trata-se de um agente corante, que pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar FRUZAQLA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose recomendada

A dose recomendada é 5 miligramas (mg), tomada uma vez por dia aproximadamente à mesma hora todos os dias, durante 21 dias, seguidos de 7 dias de intervalo (sem tomar medicamento). Isto perfaz 1 ciclo de tratamento.

Dependendo da sua resposta ao tratamento e dos possíveis efeitos indesejáveis, o seu médico pode pedir-lhe para mudar para uma dose mais baixa ou para parar temporária ou permanentemente o tratamento.

Como tomar FRUZAQLA

- Tome FRUZAQLA com ou sem alimentos.
- Engula a cápsula inteira com água ou outra bebida.
- Não mastigue, dissolva nem abra as cápsulas, uma vez que se desconhecem os potenciais efeitos de não tomar a cápsula inteira.
- Se tiver ou julgar que poderá ter dificuldade em engolir as cápsulas inteiras, fale com o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Durante quanto tempo devo tomar FRUZAQLA

O seu médico irá verificar regularmente o seu estado. Irá continuar a tomar FRUZAQLA da forma habitual desde que esteja a funcionar e os efeitos indesejáveis sejam aceitáveis.

Se tomar mais FRUZAQLA do que deveria

Informe imediatamente o seu médico de que tomou uma dose superior à prescrita. Pode necessitar de cuidados médicos e o seu médico pode indicar-lhe que pare de tomar FRUZAQLA.

Caso se tenha esquecido de tomar FRUZAQLA

Se faltarem menos de 12 horas até à próxima dose, ignore a dose em falta e depois tome a dose seguinte conforme planeado.

Se faltarem mais de 12 horas até à próxima dose, tome a dose em falta e depois tome a dose seguinte conforme planeado.

Se vomitar depois de tomar FRUZAQLA, não tome uma cápsula de substituição. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

Antes de parar o tratamento com FRUZAQLA

Não pare de tomar o medicamento a não ser que o seu médico lho indique. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis com este medicamento:

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico se observar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves.

Tensão arterial alta

Informe o seu médico se sentir os seguintes sintomas:

- dor de cabeça intensa
- vertigens ou tonturas
- confusão
- dor no peito intensa.

Hemorragia

FRUZAQLA pode causar hemorragia grave no sistema digestivo, como no estômago, garganta, reto ou intestino. Procure imediatamente um médico se tiver os seguintes sintomas:

- fezes com sangue ou pretas
- urina com sangue
- dor de estômago
- tosse/vômito com sangue.

Problemas graves no estômago e intestinos devido a perfuração gastrointestinal

O tratamento com FRUZAQLA pode resultar em perfuração gastrointestinal.

Procure imediatamente um médico se tiver os seguintes sintomas:

- tosse/vômito com sangue
- dor de estômago (abdominal) intensa ou que não desaparece
- fezes vermelhas ou pretas.

Inchaço reversível do cérebro (síndrome de encefalopatia posterior reversível)

Procure imediatamente cuidados médicos urgentes e ligue para o seu médico se tiver os seguintes sintomas:

- dor de cabeça
- confusão
- convulsões
- alterações na visão.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se observar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- redução no número de plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular) observadas nas suas análises ao sangue (trombocitopenia), o que pode causar a formação de hematomas com facilidade ou hemorragia
- redução da atividade da glândula tiroide (hipotireoidismo), o que pode causar cansaço, aumento de peso e alterações na pele e no cabelo
- perda de peso e diminuição do apetite (anorexia)
- tensão arterial alta (hipertensão)
- alterações na voz ou rouquidão (disfonia)
- evacuação intestinal frequente ou fezes soltas (diarreia)
- boca sensível ou seca, aftas ou úlceras na boca (estomatite)
- aumento dos níveis de enzimas hepáticas nas análises ao sangue, incluindo aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase

- aumento dos níveis de bilirrubina no sangue (teste de função hepática anormal)
- vermelhidão, dor, bolhas e inchaço das palmas das mãos ou plantas dos pés (síndrome de eritrodismetisia palmoplantar)
- dor nos ossos, músculos, peito ou pescoço (mal-estar musculoesquelético)
- dor nas articulações (artralgia)
- proteína na sua urina (proteinúria)
- fraqueza, falta de força e energia, cansaço excessivo (astenia/fadiga).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infecção dos pulmões (pneumonia)
- infecção do nariz e garganta (vias respiratórias superiores)
- infecção bacteriana
- redução no número de glóbulos brancos nas análises ao sangue (leucopenia), o que pode aumentar o seu risco de infecção
- redução no número de neutrófilos (tipo de glóbulo branco) nas suas análises ao sangue (neutropenia), o que pode aumentar o seu risco de infecção
- níveis baixos de potássio conforme observado nas análises ao sangue (hipocaliemia)
- sangramento do nariz (epistaxe)
- dor de garganta
- hemorragia no sistema digestivo, como no estômago, reto ou intestino (hemorragia gastrointestinal)
- buraco no estômago (perfuração gastrointestinal)
- aumento dos níveis das enzimas pancreáticas nas análises ao sangue (o que pode ser um sinal de problemas no pâncreas)
- dor de dentes, gengivas ou lábios (dor na boca)
- erupção na pele
- aftas (inflamação da mucosa).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- inchaço reversível do cérebro (síndrome de encefalopatia posterior reversível)
- dor na zona do estômago, náuseas, vômitos e febre, que podem ser sintomas de inflamação do pâncreas (pancreatite)
- dor grave na parte superior direita ou central da barriga (abdômen), náuseas e vômitos, que podem ser sintomas de inflamação da vesícula biliar (colecistite)
- cicatrização retardada de feridas

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- dor súbita e grave na barriga (abdômen), peito ou costas, que pode ser sintoma de uma laceração na parede da aorta (dissecção da aorta).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar FRUZAQLA

Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no rótulo do frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conserve na embalagem de origem para proteger da humidade.
Mantenha o frasco bem fechado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de FRUZAQLA

FRUZAQLA 1 mg cápsulas

- A substância ativa é fruquintinib. Cada cápsula contém 1 mg de fruquintinib.
- Os outros excipientes são:
 - Conteúdo da cápsula: amido de milho, celulose microcristalina (E460), talco (E553b)
 - Tampa da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), tartrazina (E102), amarelo sunset FCF (E110)
 - Tinta de impressão: goma-laca (E904), propilenoglicol (E1520), hidróxido de potássio, óxido de ferro preto (E172).

FRUZAQLA 5 mg cápsulas

- A substância ativa é fruquintinib. Cada cápsula contém 5 mg de fruquintinib.
- Os outros excipientes são:
 - Conteúdo da cápsula: amido de milho, celulose microcristalina (E460), talco (E553b)
 - Tampa da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), vermelho Allura AC (E129), azul brilhante FCF (E133)
 - Tinta de impressão: goma-laca (E904), propilenoglicol (E1520), hidróxido de potássio, óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de FRUZAQLA e conteúdo da embalagem

FRUZAQLA 1 mg cápsulas (comprimento aproximado de 16 mm) são brancas com uma tampa amarela, impressas com “HM013” sobre “1mg”.

FRUZAQLA 5 mg cápsulas (comprimento aproximado de 19 mm) são brancas com uma tampa vermelha, impressas com “HM013” sobre “5mg”.

Cada frasco contém 21 cápsulas e um dessecante. O dessecante é um material que absorve a humidade, contido num pequeno recipiente para proteger as cápsulas da humidade.

Manter o dessecante no frasco. Não ingerir o dessecante.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.