

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

FRUZAQLA 1 mg tvrdé kapsuly
FRUZAQLA 5 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

FRUZAQLA 1 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg frukvintinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 1 mg tvrdá kapsula obsahuje 0,0247 mg tartrazínu (E102) a 0,0004 mg farbiva žlt' oranžová FCF (E110).

FRUZAQLA 5 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg frukvintinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 5 mg tvrdá kapsula obsahuje 0,1829 mg farbiva červeň Allura AC (E129).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

FRUZAQLA 1 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula, veľkosti 3 (približná dĺžka 16 mm), so žltým uzáverom a bielym telom s nápisom čiernym atramentom „HM013“ nad „1 mg“.

FRUZAQLA 5 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula, veľkosti 1 (približná dĺžka 19 mm), s červeným uzáverom a bielym telom s nápisom čiernym atramentom „HM013“ nad „5 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

FRUZAQLA je ako monoterapia indikovaná na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC), ktorí boli v minulosti liečení dostupnými štandardnými liečbami zahŕňajúcimi chemoterapie na báze fluórpyrimidínu, oxaliplatiny a irinotekánu, liečbu anti-VEGF a liečbu anti-EGFR látkami a ktorí progredovali na liečbe alebo majú intoleranciu na liečbu trifluridín-tipiracilom alebo regorafenibom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu pomocou lieku FRUZAQLA má začať iba lekár so skúsenosťami s podávaním protinádorovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka frukvintinibuje 5 mg (jedna 5 mg kapsula) raz denne približne v rovnakom čase každý deň počas 21 po sebe idúcich dní, po ktorých nasleduje 7-dňová doba odpočinku, čo tvorí úplný cyklus 28 dní.

Trvanie liečby

Liečba frukvintinibom má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Vynechané dávky alebo vracanie

Pri vynechaní dávky o menej ako 12 hodín sa má dávka podať a nasledujúca dávka sa má podať podľa harmonogramu.

Pri vynechaní dávky o viac ako 12 hodín sa má dávku preskočiť a nasledujúca dávka sa má podať podľa harmonogramu.

Ak pacient po podaní dávky vracia, pacient nemá dávku opakovať v ten istý deň, ale má pokračovať v bežnom dávkovaní predpísanom na nasledujúci deň.

Úpravy dávok pri nežiadúcich reakciách

Dávky sa majú upravovať na základe bezpečnosti a tolerovateľnosti. Liečba frukvintinibom sa má trvalo ukončiť u pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať dávku 3 mg raz denne. Odporúčaný harmonogram znižovania dávky pri nežiaducich reakciách sa uvádza v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčaný harmonogram znižovania dávky lieku FRUZAQLA

Harmonogram znižovania dávky	Dávka a harmonogram	Počet a sila kapsúl
Prvé zníženie dávky	4 mg raz denne	Štyri 1 mg kapsuly raz denne
Druhé zníženie dávky	3 mg raz denne	Tri 1 mg kapsuly raz denne

Odporúčané úpravy dávok pri nežiaducich reakciách sa uvádzajú v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávok pre liek FRUZAQLA pri nežiaducich reakciách

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ¹	Úprava dávky
Hypertenzia	Stupeň 3	- Liečbu pozastavte, ak pretrváva hypertenzia 3. stupňa napriek začatiu alebo upraveniu antihypertenznej liečby. - Ak sa hypertenzia zlepší na 1. stupeň alebo základnú úroveň, pokračujte zníženou dávkou podľa tabuľky 1. Ak sa u pacienta vyskytuje hypertenzia 3. stupňa aj po užívaní dávky 3 mg denne, liečbu trvalo ukončíte.
	Stupeň 4	Trvalo ukončíte.

Hemoragické príhody	Stupeň 2	- Liečbu pozastavte do úplného vymiznutia alebo zlepšenia krvácania na 1. stupeň. - Pokračujte zníženou dávkou podľa tabuľky 1. Ak sa u pacienta vyskytujú hemoragické príhody 2. stupňa aj po užívaní dávky 3 mg denne, liečbu trvalo ukončíte.
	Stupeň ≥ 3	Trvalo ukončíte.
Proteinúria	≥ 2 g / 24 hodín	- Liečbu pozastavte, kým proteinúria úplne nevymizne alebo nebude < 1 g / 24 hodín (stupeň 1) - Pokračujte zníženou dávkou podľa tabuľky 1. Ak sa u pacienta vyskytuje proteinúria ≥ 2 g / 24 hodín aj po užívaní dávky 3 mg denne, liečbu trvalo ukončíte. Trvalo ukončiť pre nefrotický syndróm.
Abnormality testov funkcie pečene	abnormality testov funkcie pečene stupňa 2 alebo 3	- Liečbu pozastavte, pokým sa abnormalita testov funkcie pečene nevráti na 1. stupeň alebo základnú úroveň. - Pokračujte zníženou dávkou podľa tabuľky 1. Ak sa u pacienta vyskytujú abnormality testov stupňa 2 alebo stupňa 3 funkcie pečene aj po užívaní dávky 3 mg denne, liečbu trvalo ukončíte.
	Zvýšenie buď alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) na stupeň ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) so súbežným zvýšením celkového bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$ bez prítomnosti cholestázy; abnormality testov funkcie pečene stupňa 4	Trvalo ukončíte.
Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (<i>palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome</i> , PPES)	Stupeň 2	- Podajte podpornú liečbu. - Liečbu pozastavte do zotavenia PPES na 1. stupeň alebo základnú úroveň. - Pokračujte s rovnakou úrovňou dávky.
	Stupeň 3	- Podajte podpornú liečbu. - Liečbu pozastavte do zotavenia PPES na 1. stupeň alebo základnú úroveň. - Pokračujte zníženou dávkou podľa tabuľky 1. Ak sa u pacienta vyskytuje PPES 3. stupňa aj po užívaní dávky 3 mg denne, liečbu trvalo ukončíte.

Iné nežiaduce reakcie	Stupeň 3	• Liečbu pozastavte do zotavenia reakcie na 1. stupeň alebo základnú úroveň. • Pokračujte zníženou dávkou podľa tabuľky 1. Ak sa u pacienta vyskytnú iné nežiaduce reakcie 3. stupňa aj po užívaní dávky 3 mg denne, liečbu trvalo ukončite.
	Stupeň 4	Liečbu ukončite. Zvážte pokračovanie so zníženou dávkou podľa tabuľky 1, ak sa toxicita zlepši na 1. stupeň alebo základnú úroveň a potenciálne výhody prevážia riziká.

¹Klasifikované podľa spoločných terminologických kritérií národného onkologického inštitútu pre nežiaduce udalosti, verzia 5.0 (NCI CTCAE v5).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

FRUZAQLA sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, keďže FRUZAQLA nebola u tejto populácie študovaná.

Staršie osoby

U pacientov starších ako 65 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

U pediatrickej populácie na indikáciu metastatického kolorektálneho karcinómu neexistuje žiadne relevantné použitie lieku FRUZAQLA.

Spôsob podávania

FRUZAQLA je určená na perorálne použitie.

Kapsuly môžu byť užívané s jedlom alebo bez jedla a musia sa prehĺtať celé.

Kapsuly sa nesmú žuť, rozpúšťať ani otvárať, pretože potenciálne účinky takýchto úprav nie sú známe.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypertenzia

Hypertenzia, vrátane hypertenznej krízy, bola hlásená u pacientov liečených frukvintinibom (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby frukvintinibom sa preexistujúca hypertenzia má monitorovať a primerane kontrolovať v súlade so štandardnými lekárskymi postupmi.

Hypertenzia sa má lekárske kontrolovať antihypertenzívnymi liekmi a v prípade potreby úpravou dávky frukvintinibu (pozri časť 4.2). Liečba frukvintinibom sa musí trvalo ukončiť pri hypertenzii, ktorú nie je možné kontrolovať antihypertenzívnou liečbou alebo u pacientov s hypertenznou krízou.

Hemoragické príhody

U pacientov liečených frukvintinibom boli hlásené hemoragické príhody, vrátane príhod gastrointestinálneho (GI) traktu (pozri časť 4.8). U pacientov liečených frukvintinibom boli hlásené závažné a niekedy smrteľné krvácané príhody.

Hematologické a koagulačné profily sa majú monitorovať v súlade so štandardnými lekárskymi postupmi u pacientov s rizikom krvácania, vrátane pacientov liečených antikoagulanciami alebo inými súbežne užívanými liekmi, ktoré zvyšujú riziko krvácania. V prípade silného krvácania, ktoré si vyžaduje okamžitý lekárske zásah, sa frukvintinib má trvalo vysadiť (pozri časť 4.2).

Perforácia gastrointestinálneho traktu

U pacientov liečených frukvintinibom boli hlásené príhody perforácie gastrointestinálneho traktu, vrátane smrteľných príhod (pozri časť 4.8).

Počas liečby frukvintinibom sa musia pravidelne sledovať príznaky perforácie gastrointestinálneho traktu.

U pacientov, u ktorých sa vyskytla perforácia gastrointestinálneho traktu, sa má liečba frukvintinibom trvalo ukončiť.

Proteinúria

U pacientov liečených frukvintinibom sa vyskytli prípady proteinúrie.

Pred začatím liečby frukvintinibom a počas nej sa má proteinúria monitorovať v súlade so štandardnými lekárskymi postupmi. Ak sa analýzou moču zistí proteinúria ≥ 2 g / 24 hodín, môže byť potrebné prerušenie, úprava alebo ukončenie podania dávky. U pacientov, u ktorých sa vyvinie nefrotický syndróm, sa má liečba frukvintinibom trvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (PPES)

PPES je najčastejšie hlásenou dermatologickou nežiaducou reakciou (pozri časť 4.8).

Ak sa zistia kožné reakcie stupňa ≥ 2 , môže byť potrebné prerušenie, úprava alebo ukončenie podávania dávky (pozri časť 4.2).

Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

PRES bol v klinických štúdiách hlásený u 1 pacienta (0,1 %) liečeného frukvintinibom (pozri tiež časť 4.8). PRES je zriedkavá neurologická porucha, ktorá sa môže prejavovať bolesťou hlavy, záchvatmi, letargiou, zmätenosťou, zmenenou duševnou funkciou, slepotou a inými zrakovými alebo neurologickými poruchami, s pridruženou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES si vyžaduje potvrdenie zobrazením mozgu, najlepšie magnetickou rezonanciou (MR). U pacientov, u ktorých sa

vyvinie PRES, sa odporúča ukončenie liečby frukvintinibom súbežne s kontrolou hypertenzie a podpornou medikamentóznou liečbou iných symptómov.

Zhoršené hojenie rán

Zhoršené hojenie rán bolo v klinických štúdiách hlásené u 1 pacienta (0,1 %) liečeného frukvintinibom.

Pred chirurgickým zákrokom sa pacientom odporúča pozastaviť liečbu frukvintinibom na najmenej 2 týždne. Liečba frukvintinibom sa nemá obnoviť najmenej 2 týždne po chirurgickom zákroku, ako je klinicky indikovaný, keď existuje dôkaz o adekvátnom hojení rán.

Arteriálne a cievne tromboembolické príhody

Odporúča sa vyhnúť začatiu liečby frukvintinibom u pacientov s tromboembolickými príhodami (zahŕňajúcimi hlbokú žilovú trombózu a pľúcnu embóliu) v anamnéze v priebehu posledných 6 mesiacov alebo ak majú v anamnéze cievnu mozgovú príhodu a/alebo tranzitórny ischemický atak v priebehu posledných 12 mesiacov. V prípade podozrenia na arteriálnu trombózu sa má liečba frukvintinibom ihneď ukončiť.

Pomocné látky

Frukvintinib 1 mg kapsuly obsahujú tartrazín (E102) a farbivo žlté oranžová FCF (E110), ktoré môžu vyvolať alergické reakcie.

Frukvintinib 5 mg kapsuly obsahujú farbivo červé Allura AC (E129), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku frukvintinibu

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie frukvintinibu s rifampicínom (silný induktor CYP3A) 600 mg raz denne znížilo pri frukvintinibe AUC_{inf} o 65 % a znížilo C_{max} o 12 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu frukvintinibu so silnými a stredne silnými induktormi CYP3A.

Inhibítory CYP3A

Súbežné podávanie frukvintinibu a itraconazolu (silný inhibítor CYP3A) 200 mg dvakrát denne nevedlo ku klinicky významným zmenám na ploche pod krivkou koncentrácie (AUC) a C_{max} pri frukvintinibe. Pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP3A nie je potrebná žiadna úprava dávky frukvintinibu.

Lieky na zníženie žalúdočnej kyseliny

Súbežné podávanie frukvintinibu s rabeprazolom (inhibítor protónovej pumpy) 40 mg raz denne nevedlo ku klinicky významným zmenám u AUC frukvintinibu. Pri súbežnom podávaní s liekmi na zníženie žalúdočnej kyseliny nie je potrebná žiadna úprava dávky frukvintinibu.

Účinok frukvintinibu na farmakokinetiku iných liekov

Lieky, ktoré sú substrátmi P-glykoproteínu (P-gp)

Súbežné podanie jednorazovej dávky dabigatran-etexilátu 150 mg (substrát P-gp) s jednorazovou dávkou frukvintinibu 5 mg znížilo AUC dabigatranu o 9 %. Počas súbežného používania s frukvintinibom sa neodporúča žiadna úprava dávky pre substráty P-gp.

Lieky, ktoré sú substrátmi proteínu rezistencie proti rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP)

Súbežné podanie jednorazovej dávky 10 mg rosuvastatínu (substrát BCRP) s jednorazovou dávkou 5 mg frukvintinibu znížilo AUC rosuvastatínu o 19 %. Počas súbežného používania s frukvintinibom sa neodporúča žiadna úprava dávky pre substráty BCRP.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien

Ženám vo fertilnom veku sa odporúča používať vysoko účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a počas najmenej 2 týždňov po poslednej dávke frukvintinibu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o používaní frukvintinibu u gravidných žien.

Na základe mechanizmu účinku má frukvintinib potenciál spôsobiť poškodenie plodu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií plodu (pozri časť 5.3). FRUZAQLA sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu frukvintinibom.

Ak sa frukvintinib použije počas gravidity alebo ak pacientka počas liečby otehotnie, pacientka musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

Dojčenie

Bezpečné používanie frukvintinibu počas dojčenia nebolo stanovené. Nie je známe, či sa frukvintinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Nie sú dostupné žiadne informácie o vylučovaní frukvintinibu do mlieka u zvierat. Nedá sa vylúčiť riziko u dojčených novorodencov/dojčiat.

Dojčenie sa má prerušiť počas liečby a na 2 týždne po poslednej dávke.

Fertilita

Nie je známe, či má frukvintinib účinok na ľudskú fertilitu. Výsledky štúdií na zvieratách indikujú, že frukvintinib môže poškodiť mužskú a ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Frukvintinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní frukvintinibu sa môže objaviť únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

K najčastejším nežiaducim reakciám patria hypertenzia (49,3 %), anorexia (35,6 %), proteinúria (35,5 %), PPES (34,6 %), hypotyreóza (32,4 %), dysfónia (28,6 %), hnačka (26,3 %) a asténia (24,5 %).

K najčastejším nežiaducim reakciám stupňa ≥ 3 patria hypertenzia (19,1 %) a PPES (8,3 %).

K najčastejším závažným nežiaducim reakciám patria gastrointestinálne krvácanie (1,5 %), pneumónia (1,5 %), hypertenzia (1,5 %) a perforácia gastrointestinálneho traktu (1,3 %).

Frekvencia prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií je 7,6 %. Najčastejšou nežiaducou reakciou vedúcou k prerušeniu liečby je proteinúria (1,6 %).

Frekvencia zníženia dávky v dôsledku nežiaducich reakcií je 20,5 %. K najčastejším nežiaducim reakciám vedúcim k zníženiu dávky patria PPES (6,4 %), hypertenzia (3,7 %) a proteinúria (3,4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na súhrnných údajoch z klinických štúdií na 911 pacientoch, ktorí boli v minulosti liečení na mCRC. Pacienti boli vystavení aspoň 1 dávke (5 mg) frukvintinibu v monoterapii (5 mg raz denne 3 týždne s liečbou/1 týždeň bez liečby) počas mediánu 3,68 mesiaca.

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách alebo po registrácii frukvintinibu sú uvedené v tabuľke 3 podľa tried orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú uvedené ako prvé. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); a neznáme (z dostupných údajov po registrácii). Výskyt nežiaducich reakcií je v každej skupine usporiadaný v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s mCRC liečených frukvintinibom (N = 911)

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie Všetky triedy
Infekcie a nákazy	Časté	Pneumónia Infekcia horných dýchacích ciest ¹ Bakteriálne infekcie ²
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Trombocytopénia ³
	Časté	Leukopénia ⁴ Neutropénia ⁵
Poruchy endokrinného systému	Veľmi časté	Hypotyreóza ⁶
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Anorexia ⁷
	Časté	Hypokaliémia
Poruchy nervového systému	Menej časté	Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie*
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia ⁸
	Neznáme	Disekcia aorty [†]
	Veľmi časté	Dysfónia ⁹

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Epistaxa Bolesť v krku ¹⁰
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka Stomatitída ¹¹
	Časté	Gastrointestinálne krvácanie ¹² Perforácia gastrointestinálneho traktu ¹³ Zvýšenie pankreatických enzýmov ¹⁴ Bolesť v ústach ¹⁵
	Menej časté	Pankreatitída ¹⁶
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšený celkový bilirubín ¹⁷ Zvýšená alanínaminotransferáza
	Menej časté	Cholecystitída ¹⁸
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie
	Časté	Vyrážka ¹⁹
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletálny diskomfort ²⁰ Artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Proteinúria ²¹
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Asténia Únava
	Časté	Zápal sliznice
	Menej časté	Zhoršené hojenie rán*, ²²

Bezpečnostné údaje sú založené na všetkých pacientoch s mCRC, ktorí dostali aspoň 1 dávku (5 mg) frukvintinibu v monoterapii (5 mg raz denne 3 týždne s liečbou/1 týždeň bez liečby) v týchto súhrnných štúdiách: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 vrátane nezaslepanej japonskej bezpečnostnej úvodnej kohortovej štúdie; 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Hlásené v klinických štúdiách a po registrácii lieku.

[†]Hlásené po registrácii lieku.

Nasledujúce výrazy predstavujú skupinu súvisiacich prípadov, ktoré popisujú skôr zdravotný stav než jednu udalosť:

¹Infekcia horných dýchacích ciest zahŕňa nazofaryngitídu, faryngitídu, infekciu horných dýchacích ciest

²Bakteriálne infekcie zahŕňajú asymptomatickú bakteriúriu, bakteriálnu infekciu, bakteriúriu, celulitídu, kolitídu spôsobenú *Clostridium difficile*, infekciu spôsobenú *Clostridium difficile*, enterobakteriálnu sepsu, infekciu močových ciest spôsobenú *Escherichia coli*, folikulitídu, furunkuly, paronýchiu, streptokokovú faryngitídu, streptokokovú bakterémiu, bakteriálnu infekciu močových ciest, stafylokokovú infekciu močových ciest

³Trombocytopénia zahŕňa znížený počet krvných doštičiek, trombocytopéniu

⁴Leukopénia zahŕňa leukopéniu, znížený počet bielych krviniek

⁵Neutropénia zahŕňa neutropéniu, znížený počet neutrofilov

⁶Hypotyreóza zahŕňa zvýšenie hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, hypotyreózu

⁷Anorexia zahŕňa zníženú chuť do jedla, stratu hmotnosti

⁸Hypertenzia zahŕňa zvýšený diastolický krvný tlak, zvýšený krvný tlak, diastolickú hypertenziu, hypertenziu, hypertenznú krízu

⁹Dysfónia zahŕňa afóniu, dysfóniu

¹⁰Bolesť v krku zahŕňa laryngeálny diskomfort, bolesť hrtana, orofaryngeálny diskomfort, orofaryngeálnu bolesť

¹¹Stomatitída zahŕňa aftózný vred, ulceróznú gingivitídu, ulceráciu v ústach, stomatitídu, ulceráciu jazyka

¹²Gastrointestinálne krvácanie zahŕňa análne krvácanie, krvácanie z anastomózy, žalúdočné krvácanie, gastrointestinálne krvácanie, hematochéziu, hemoroidné krvácanie, krvácanie do tenkého čreva, krvácanie z dolnej časti gastrointestinálneho traktu, rektálne krvácanie, krvácanie z hornej časti gastrointestinálneho traktu

¹³Perforácia gastrointestinálneho traktu zahŕňa perforáciu žalúdka, perforáciu žalúdočného vredu, perforáciu gastrointestinálneho traktu, intestinálnu perforáciu, perforáciu hrubého čreva, perforáciu konečníka, perforáciu tenkého čreva

¹⁴Zvýšené pankreatické enzýmy zahŕňajú zvýšenú amylázu, hyperamylázémiu, hyperlipázémiu, zvýšenú lipázu

¹⁵Bolesť v ústach zahŕňa bolesť ďasien, bolesť v ústach, bolesť zubov

¹⁶Pankreatitída zahŕňa pankreatitídu, akútnu pankreatitídu

¹⁷Zvýšený celkový bilirubín zahŕňa zvýšený konjugovaný bilirubín, zvýšený bilirubín v krvi, zvýšený nekonjugovaný bilirubín v krvi, hyperbilirubinémiiu, žltáčku, cholestatickú žltáčku

¹⁸Cholecystitída zahŕňa cholecystitídu, akútnu cholecystitídu, infekčnú cholecystitídu

¹⁹Vyrážka zahŕňa vyrážku, erytematóznou vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulóznu vyrážku, papulóznu vyrážku, svrbivú vyrážku

²⁰Muskuloskeletálny diskomfort zahŕňa bolesť kostí, svalové kŕče, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, muskuloskeletálnu bolesť, bolesť krku, bolesť končatín

²¹Proteinúria zahŕňa albuminúriu, prítomnosť bielkoviny v moči, proteinúriu

²²Zhoršené hojenie rán zahŕňa zhoršené hojenie, dehiscenciu rany

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje pre nasledujúce vybrané nežiaduce reakcie sú založené na pacientoch, ktorí dostali aspoň 1 dávku (5 mg) frukvintinibu (5 mg raz denne 3 týždne s liečbou/1 týždeň bez liečby) v rámci troch randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Usmernenia pre manažment týchto nežiaducich reakcií sú opísané v časti 4.4.

Hypertenzia

Hypertenzia bola hlásená u 47,4 % pacientov v skupine s frukvintinibom. Približne k polovici týchto udalostí došlo počas prvých 2 týždňov po začatí liečby frukvintinibom. Prípady hypertenzie stupňa ≥ 3 boli hlásené u 18,4 % pacientov v skupine s frukvintinibom. Medián nástupu u pacientov liečených frukvintinibom bol 15 dní (interval: 1 deň až 7,6 mesiaca). Traja pacienti (0,4 %) liečení frukvintinibom prekonal hypertenznú krízu. Vo väčšine prípadov došlo k zotaveniu alebo vyliečeniu po prerušení alebo znížení dávky, ktoré vyskytli u 3,1 % a 3,7 % pacientov, v tomto poradí. U 0,5 % pacientov hypertenzia viedla k trvalému ukončeniu liečby.

Hemoragické príhody

Hemoragické príhody boli hlásené u 26,5 % pacientov v skupine s frukvintinibom a 14,6 % v skupine s placebom. Väčšina hemoragických príhod u pacientov liečených frukvintinibom mala miernu až stredne ťažkú závažnosť (incidencia stupňa ≥ 3 hemoragických príhod bola 2,0 % v skupine s frukvintinibom). Medián času do nástupu účinku u pacientov liečených frukvintinibom bol 23 dní (rozsah: 1 deň až 9,8 mesiaca). Fatálne hemoragické príhody boli hlásené u 0,5 % pacientov v skupine s frukvintinibom. Incidencia hemoragických príhod vedúca k ukončeniu podávania dávky bola 1,2 %. K najčastejším hemoragickým reakciám patrili gastrointestinálne krvácanie (7 %) a epistaxa (5,6 %). Najčastejšie hlásenou závažnou hemoragickou príhodou bolo gastrointestinálne krvácanie, ktoré bolo hlásené u 1,5 % pacientov v skupine s frukvintinibom v porovnaní s 0,5 % v skupine s placebom.

Perforácia gastrointestinálneho traktu

Prípady perforácie gastrointestinálneho traktu boli hlásené u 1,5 % pacientov v skupine s frukvintinibom. Fatálna gastrointestinálna perforácia bola hlásená u 0,1 % pacientov liečených frukvintinibom. Najčastejším prípadom perforácie gastrointestinálneho traktu bola intestinálna perforácia (0,8 %). Incidencia prípadov perforácie gastrointestinálneho traktu vedúcich k ukončeniu podávania dávky bola 1,0 %.

Proteinúria

Proteinúria bola hlásená u 32,9 % pacientov v skupine s frukvintinibom. Väčšina prípadov proteinúrie u pacientov liečených frukvintinibom mala miernu až stredne ťažkú závažnosť (incidencia stupňa ≥ 3 prípadov proteinúrie bola 2,8 % v skupine s frukvintinibom). Medián nástupu u pacientov liečených frukvintinibom bol 28 dní (interval: 6 dní až 1,3 roka). Vo väčšine prípadov došlo k zotaveniu alebo vyliečeniu po prerušení alebo znížení dávky. U 1,8 % pacientov liečených frukvintinibom proteinúria viedla k trvalému ukončeniu liečby.

Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (PPES)

Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie bol hlásený u 32,7 % pacientov v skupine s frukvintinibom. Incidencia stupňa ≥ 3 PPES v skupine s frukvintinibom bola 8,5 %. Medián nástupu u pacientov liečených frukvintinibom bol 20 dní (interval: 1 deň až 7,4 mesiaca). Vo väčšine prípadov došlo k zotaveniu alebo vyriešeniu po prerušení alebo znížení dávky, ktoré v tomto poradí nastali u 6,4 % a 6,3 %. U 0,5 % pacientov liečených na PPES to viedlo k trvalému vysadeniu liečby.

Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie (PRES)

Jeden prípad (0,1 %) PRES (stupeň 4) bol hlásený u pacienta, ktorý dostal frukvintinibv monoterapii v rámci klinickej štúdie. PRES bol hlásený aj po registrácii lieku. Všetky prípady PRES sa vyriešili po ukončení liečby a dávky.

Hypotyreóza

Hypotyreóza bola hlásená u 31,5 % pacientov v skupine s frukvintinibom. Incidencia stupňa ≥ 3 poruchy štítnej žľazy v skupine s frukvintinibom bola nízka (0,3 %). Medián nástupu u pacientov liečených frukvintinibom bol 56 dní (interval: 18 dní až 1,4 roka). Žiadne prípady nevedli k zníženiu alebo ukončeniu podávania dávky.

Infekcie

Infekcie boli hlásené u 23,4 % pacientov v skupine s frukvintinibom a u 13,3 % v skupine s placebom. Väčšina udalostí spojených s infekciou u pacientov liečených frukvintinibom bola mierna až stredne závažná (incidencia infekcie stupňa ≥ 3 sa vyskytla u 6 % v skupine s frukvintinibom). Ťažké infekcie boli hlásené u 4,1 % pacientov a smrteľné prípady súvisiace s infekciou boli hlásené u 1,0 % pacientov v skupine s frukvintinibom. Incidencia infekcií vedúcich k ukončeniu podávania dávky predstavovala 0,9 %. Najčastejšou reakciou súvisiacou s infekciou bola infekcia horných dýchacích ciest (5,0 %). Najčastejšie hlásenou závažnou infekciou bol zápal pľúc (1,4 %).

Abnormality testov funkcie pečene

Abnormality testov funkcie pečene boli hlásené u 36,4 % pacientov v skupine s frukvintinibom a u 23,5 % v skupine s placebom. Väčšina porúch pečene a žlčových ciest u pacientov liečených frukvintinibom bola mierna až stredne závažná (incidencia abnormalít testov funkcie pečene stupňa ≥ 3 predstavovala 8,8 % v skupine s frukvintinibom). Najbežnejšími udalosťami spojenými s abnormalitami testov funkcie pečene bolo zvýšenie AST (18,1 %), zvýšenie celkového bilirubínu (18,3 %) a zvýšenie ALT (15,5 %). Medián času do nástupu u pacientov liečených frukvintinibom bol 28 dní (rozsah: 4 dni až 12 mesiacov). Ťažké abnormality testov funkcie pečene boli hlásené u 2,3 % pacientov a smrteľné abnormality testov funkcie pečene boli hlásené u 0,3 % pacientov v skupine s frukvintinibom. Abnormality testov funkcie pečene viedli k prerušeniu dávky u 4,6 % pacientov, k zníženiu dávky u 2,0 % pacientov a k trvalému ukončeniu u 1,5 % pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Najvyššia študovaná dávka frukvintinibu v klinických štúdiách bola 6 mg za deň.

Účinky predávkovania frukvintinibom nie sú známe a nie je známe ani žiadne antidotum pri predávkovaní frukvintinibom. V prípade predávkovania prerušte podávanie frukvintinibu, vykonajte všeobecné podporné opatrenia a sledujte až do klinickej stabilizácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory receptora cievneho endotelového rastového faktora (VEGFR) tyrozínkinázy, ATC kód: L01EK04

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Frukventinib je selektívny inhibítor tyrozínkinázy VEGFR-1, -2 a -3 s protinádorovými účinkami vyplývajúcimi zo supresie nádorovej angiogenézy.

Srdcová elektrofyziológia

Pri odporúčanom dávkovaní frukventinibu nebolo pozorované žiadne predĺženie korigovaného QT intervalu (QTc) srdcovej frekvencie (> 10 milisekúnd). Analýza vzťahu koncentrácie a QT ($N = 205$) nepreukázala žiadnu súvislosť medzi plazmatickými koncentráciami frukventinibu a zmenami QTc intervalu oproti východiskovej hodnote.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť frukventinibu plus najlepšia podporná starostlivosť (best supportive care, BSC) boli hodnotené randomizovanou, placebom kontrolovanou, dvojito zaslepenou štúdiou fázy III (FRESCO-2) u pacientov s mCRC, ktorí boli v minulosti liečení, okrem iného, chemoterapiami na báze oxaliplatiny alebo irinotekánu. Klinická účinnosť frukventinibu v štúdii FRESCO-2 je opísaná nižšie.

Štúdia FRESCO-2

Klinická účinnosť a bezpečnosť frukventinibu boli hodnotené v globálnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdii fázy III (FRESCO-2) u 691 pacientov s mCRC, ktorí boli v minulosti liečení štandardnými schválenými liečbami vrátane chemoterapie na báze fluórpyrimidínu, oxaliplatiny alebo irinotekánu; biologickou liečbou anti-VEGF; liečbou anti-EGFR v prípade RAS divokého typu a boli v progresii alebo mali intoleranciu na trifluridín/tipiracil a/alebo regorafenib. Pacienti boli považovaní za intolerantných na trifluridín/tipiracil alebo regorafenib, ak dostali aspoň 1 dávku niektorej z látok a liečbu ukončili z iného dôvodu ako pre progresiu ochorenia. Pacienti s nádormi MSI-H alebo dMMR boli v minulosti liečení inhibítormi kontrolných bodov imunitnej reakcie a pacienti s nádormi mutácie BRAF V600E boli v minulosti liečení inhibítorom BRAF, v prípade ich schválenia a dostupnosti v príslušnej krajine alebo regióne pacienta. Randomizácia bola stratifikovaná predchádzajúcou liečbou (trifluridín/tipiracil vs. regorafenib vs. trifluridín/tipiracil a regorafenib), stav RAS (divoký typ vs. mutácia) a trvanie metastatického ochorenia (≤ 18 mesiacov vs. > 18 mesiacov).

Pacienti s výkonnostným stavom Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) ≥ 2 , frakciou ľavej komory ≤ 50 %, systolickým krvným tlakom > 140 mm Hg alebo diastolickým krvným tlakom > 90 mm Hg, bielkovinou v moči ≥ 1 g/24h alebo telesnou hmotnosťou < 40 kg boli vylúčení. Primárnym cieľom účinnosti bolo celkové prežívanie (*overall survival*, OS). Kľúčový sekundárny cieľ účinnosti bolo prežívanie bez progresie (*progression-free survival*, PFS) hodnotené skúšajúcim podľa kritérií na hodnotenie odpovede na liečbu solídnych nádorov (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST, verzia 1.1) a ďalšie podporné sekundárne ciele zahŕňali mieru kontroly ochorenia (*disease control rate*).

Celkovo bolo randomizovaných 691 pacientov (2:1) na perorálne podávanie frukventinibu 5 mg raz denne ($N = 461$) plus BSC alebo na perorálne podávanie placeba raz denne ($N = 230$) plus BSC (ďalej označované ako frukventinib a placebo v danom poradí) počas 21 dní s liečbou nasledovaných 7 dňami bez liečby v 28-dňovom liečebnom cykle.

U 691 randomizovaných pacientov bol medián veku 64 rokov (interval: 25 až 86), so 47 % ≥ 65 rokov. 55,7 % pacientov boli muži, 80,9 % boli belosi a mali výkonnostný stav ECOG 0 (43,1 %) alebo 1 (56,9 %). Divoký typ RAS nádoru bol hlásený pri vstupe do štúdie u 36,9 % pacientov. Medián trvania metastatického ochorenia 39 mesiacov (interval: 6 mesiacov až 16,1 roka). Medián počtu predchádzajúcich línii liečby metastatického ochorenia bol 4 (interval: 2 až 16).

Okrem liečby chemoterapiou na báze fluóropýrimidínu, oxaliplatiny a irinotekánu 96,4 % pacientov dostávalo predchádzajúcu liečbu anti-VEGF, 38,8 % dostávalo predchádzajúcu liečbu anti-EGFR, 52,2 % dostávalo trifluridín/tipiracil a 8,4 % dostávalo regorafenib, a 39,4 % dostávalo spolu trifluridín/tipiracil a regorafenib, 4,6 % dostávalo imunoterapiu, a 2,3 % dostávalo inhibítor BRAF.

Pridanie frukvintinibu k BSC viedlo v štúdií FRESCO-2 k štatisticky významnému zlepšeniu OS a PFS v porovnaní s placebom plus BSC (pozri tabuľku 4 a obrázok 1).

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti zo štúdie FRESCO-2

Koncový ukazovateľ	Frukventinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
OS		
Medián v mesiacoch (95 % CI)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Pomer rizika ¹ (95 % CI)	0,66 (0,55, 0,80)	
p-hodnota ²	< 0,001	
PFS ³		
Medián v mesiacoch (95 % CI)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Pomer rizika ¹ (95 % CI)	0,32 (0,27 až 0,39)	
p-hodnota ²	< 0,001	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; N = počet pacientov; OS = celkové prežítie; PFS = prežítie bez progresie

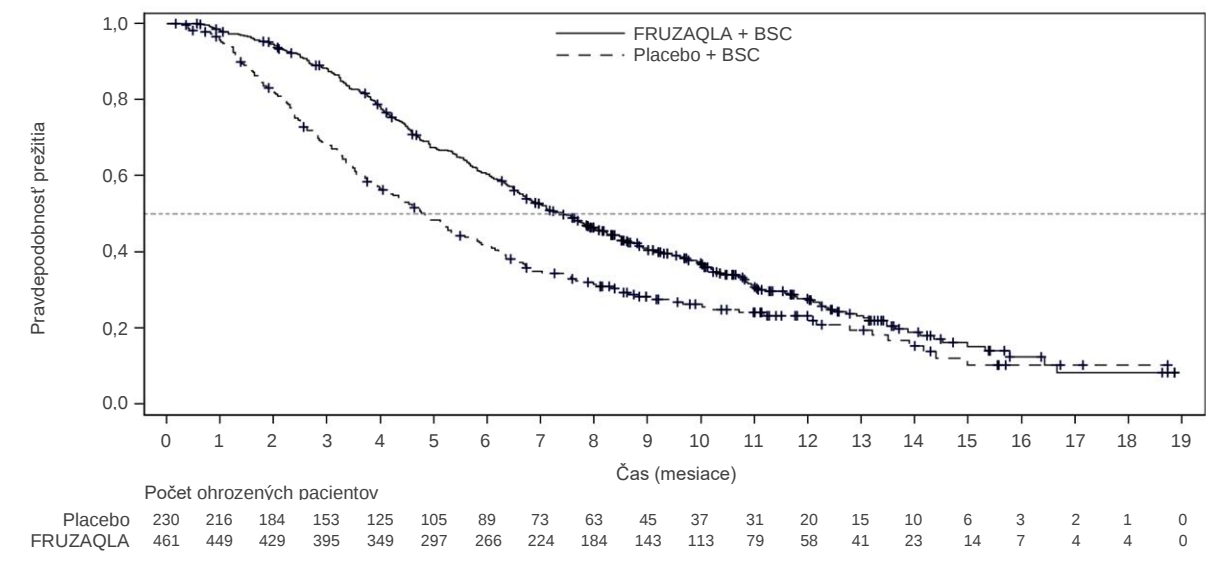
Mediány OS a PFS boli vypočítané s použitím Kaplan-Meierovej metódy.

¹HR a jeho 95 % CI bol odhadnutý pomocou stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika (zohľadňujúceho stratifikačné faktory), v ktorom je liečená skupina jedinou kovarianciou v modeli.

²p-hodnota (2-stranná) bola vypočítaná pomocou log-rank testu na zohľadnenie stratifikačných faktorov.

³Hodnotené skúšajúcim podľa RECIST, verzia 1.1.

Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka prežitia pri štúdií FRESCO-2



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s FRUZAQLA vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s metastatickým kolorektálnym karcinómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní frukvintinibu bol medián na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie frukvintinibu (T_{max}) približne 2 hodiny. Frukvintinib preukázal druhý vrchol absorpcie približne po 24 hodinách od podania lieku. Po opakovanom podávaní dávky raz denne sa expozícia frukvintinibu (C_{max} a AUC_{0-24h}) zvyšovala úmerne dávke v intervale dávky 1 až 6 mg (0,2- až 1,2-násobok odporúčanej dávky). Po podávaní frukvintinibu 5 mg raz denne počas 21 dní so 7 dňami bez liečby pri každom 28-dňovom cykle u pacientov s pokročilými solidnými nádormi sa rovnovážny stav frukvintinibu dosiahol po 14 dňoch a priemerná akumulácia založená na AUC_{0-24h} bola 4-násobná v porovnaní s jedinou dávkou. Pri odporúčanej dávke 5 mg frukvintinibu bol geometrický priemer (%CV) C_{max} a AUC_{0-24h} pre frukvintinib pri rovnovážnom stave 300 ng/ml (28 %) a 5880 ng*h/ml (29 %) v príslušnom poradí.

Účinok jedla

V porovnaní so stavom nalačno nemalo jedlo s vysokým obsahom tuku žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku frukvintinibu u zdravých jedincov. Frukvintinib je možné podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Zrejmy distribučný objem frukvintinib je približne 48,5 l. Viazanie frukvintinibu na plazmatické proteíny je približne 95 % *in vitro*, pričom sa väčšinou viaže na ľudský sérový albumín.

Biotransformácia

Frukvintinib je metabolizovaný viacerými enzýmami vrátane CYP450 (podskupín CYP3A a CYP2C) a inými enzýmovými systémami ako CYP450. Štúdia metabolizmu *in vivo* a hmotnostnej rovnováhy označeného frukvintinibu [^{14}C] ukázala, že frukvintinib existuje prevažne v ľudskej plazme vo svojej nezmenenej forme, čo predstavuje približne 72 % celkovej expozície v plazme, a N-demetyl metabolit sprostredkovaný CYP3A4 z frukvintinibu predstavuje približne 17 % celkovej expozície v plazme. Ďalšie metabolické cesty zahŕňajú monooxidáciu na viacerých miestach, O-demetyláciu, N-demetyláciu, O-dechinazolínový kruh a hydrolýzu amidu. Metabolity fázy II sú hlavne konjugáty s kyselinou glukurónovou a kyselinou sírovou produktov fázy I.

Štúdie in vitro

Enzymy cytochrómu P450:

CYP3A4 bol hlavným enzýmom spomedzi izoform CYP podieľajúcich sa na metabolizme frukvintinibu s menším podielom CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19.

Frukvintinib nie je inhibítor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A ani induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP3A pri terapeuticky relevantných koncentráciách.

Systémy transportérov:

Frukvintinib nie je substrát P-glykoproteínu (P-gp), transportný proteín organických aniónov (OATP)1B1 alebo OATP1B3. Frukvintinib inhiboval P-glykoproteín (P-gp) a proteín rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) spôsobom závislým od dávky *in vitro* a preukázal rozpustnosť vo vode závislej od pH.

Frukvintinib nie je inhibítorom OATP1B1, OATP1B3, transportérom organických aniónov (OAT)1, OAT3, transportérom organických kationov (OCT)2, multiliekovým a toxínovým extrúznym proteínom (MATE)1 alebo MATE2-K pri terapeuticky relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Zjavný klírens (CL/F) frukvintinibu je 14,8 ml/min pri rovnovážnom stave po dennom dávkovaní u pacientov s pokročilými solidnými nádormi. Priemerný polčas eliminácie frukvintinibu je približne 42 hodín.

Po podaní jednej dávky 5 mg rádioaktívne označeného frukvintinibu zdravým jedincom sa približne 60 % dávky zachytilo v moči (0,5 % dávky ako nezmenený frukvintinib) a 30 % dávky sa zachytilo v stolici (5 % dávky ako nezmenený frukvintinib).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Na základe populačných farmakokinetických analýz mierne alebo stredne ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu (*creatinine clearance*, CrCL) 30 až 89 ml/min) nemali žiadny klinicky zmysluplný vplyv na farmakokinetiku frukvintinibu. Vo farmakokinetickej štúdii boli AUC_{0-inf} a C_{max} neviazaného frukvintinibu podobné u účastníkov so stredne závažnou (CrCL 30 – 59 ml/min, N = 8) alebo závažnou (CrCL 15 – 29 ml/min, N = 8) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek (CrCL ≥ 90 ml/min, N = 8).

Porucha funkcie pečene

Vo farmakokinetike frukvintinibu neboli na základe populačných farmakokinetických analýz pozorované žiadne klinicky zmysluplné rozdiely medzi pacientmi s normálnou funkciou pečene a pacientmi s miernou (celkový bilirubín ≤ ULN s AST vyššou ako ULN alebo celkový bilirubín > 1- až 1,5-násobok ULN s akoukoľvek AST) poruchou funkcie pečene. Na základe špecializovanej farmakokinetickej štúdie poruchy funkcie pečene po podaní jednej perorálnej dávky 2 mg frukvintinibu neboli pozorované žiadne klinicky zmysluplné rozdiely v AUC frukvintinibu normalizovaného na dávku u účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child Pugh B) v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene.

Vek, telesná hmotnosť, pohlavie alebo rasa

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že vek (18 až 82 rokov), telesná hmotnosť (48 až 108 kg), pohlavie alebo rasa nemali žiadny klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku frukvintinibu.

Pediatrická populácia

U pacientov do 18 rokov sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie s frukvintinibom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní a reprodukčnej toxicity sa pri priemerných plazmatických koncentráciách frukvintinibu pozorovala toxicita pod očakávanými terapeutickými koncentraciami u ľudí.

Toxicita po opakovanom podávaní

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na zvieratách boli hlavné účinky na cieľové orgány identifikované v gastrointestinálnom trakte, hepatobiliárnom systéme, imunitnom systéme, opornej sústave (stehenná kosť a zuby), obličkách, hematopoetickom systéme a nadobličkách a zdá sa, že súviseli s farmakológiou inhibície VEGFR a/alebo disrupciou signálnej dráhy VEGF. Všetky nálezy boli reverzibilné po 4 týždňoch bez liečby s výnimkou opornej sústavy (zlomené/stratené zuby).

Porucha plodnosti

V štúdií fertility a skorého embryonálneho vývoja potkanov boli reprodukčné indexy samcov a samičiek znížené pri expozíciách približne 3,2-násobku a 0,8-násobku ľudskej AUC v danom poradí. V rovnakej štúdii sa v súvislosti s predimplantačnou stratou pozorovali zvýšenia závislé od dávky.

Reprodukčná toxicita

V embryofetálnej vývojovej štúdii u potkanov boli pozorované embryotoxické a teratogénne účinky pri subklinických expozičných úrovniach bez nadmernej toxicity pre matku, ktorá pozostávala z vonkajších, viscerálnych a skeletálnych malformácií plodu. Malformácie postihovali predovšetkým hlavu, chvost, jazyk, cievy, srdce, týmus a rozvoj kostry (najmä stavce).

Genotoxicita

V rámci štúdií *in vitro* a *in vivo* neboli pozorované žiadne dôkazy genotoxicity.

Karcinogenéza

V prípade frukvintinibu sa nevykonali štúdie karcinogénnych vlastností.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsule

kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza (E460)
mastenec (E553b)

Obal kapsuly (iba 1 mg tvrdé kapsuly)

želatína
oxid titaničitý (E171)
tartrazín (E102)
farbivo žlt' oranžová FCF (E110)

Obal kapsuly (iba 5 mg tvrdé kapsuly)

želatína
oxid titaničitý (E171)
červeň Allura AC (E129)
brilantná modrá FCF (E133)

Potlač

šelak (E904)
propylénglykol (E1520)
hydroxid draselný
oxid železitý, čierny (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne osobitné teplotné podmienky skladovania.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaštičku uchovávajte pevne uzavretú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaštička z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) (45 ml) s polypropylénovým (PP) uzáverom odolným proti otvoreniu deťmi a HDPE desikačná vložka s obsahom silikagélu. Vysúšadlo je potrebné uchovávať vnútri fľaše.

Každá fľaštička obsahuje 21 tvrdých kapsúl. Každá fľaštička je zabalená v škatuľke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1827/001

EU/1/24/1827/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. júna 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA 1 MG TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

FRUZAQLA 1 mg tvrdé kapsuly

frukvintinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg frukvintinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Tento výrobok obsahuje tartrazín (E102) a farbivo žlt' oranžová FCF (E110).

Pre ďalšie informácie viď písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo nevyberajte z fľaše.

Vysúšadlo neprehĺtajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Uchovávajte v dôkladne uzavretej fľaši.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1827/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Šarža

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

FRUZAQLA 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
FEAŠTIČKA 1 MG TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

FRUZAQLA 1 mg tvrdé kapsuly

frukvintinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg frukvintinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento výrobok obsahuje tartrazín (E102) a farbivo žlt' oranžová FCF (E110).
Pre ďalšie informácie viď písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo nevyberajte z fľaše.
Vysúšadlo neprehĺtajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajte v dôkladne uzavretej fľaši.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1827/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Šarža

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA 5 MG TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

FRUZAQLA 5 mg tvrdé kapsuly

frukvintinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg frukvintinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento výrobok obsahuje červeň Allura AC (E129).

Pre ďalšie informácie viď písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo nevyberajte z fľaše.

Vysúšadlo neprehĺtajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Uchovávajte v dôkladne uzavretej fľaši.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1827/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Šarža

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

FRUZAQLA 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
FEAŠTIČKA 5 MG TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

FRUZAQLA 5 mg tvrdé kapsuly

frukvintinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg frukvintinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento výrobok obsahuje červeň Allura AC (E129).

Pre ďalšie informácie viď písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo nevyberajte z fľaše.

Vysúšadlo neprehĺtajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej obale na ochranu pred vlhkosťou.

Uchovávajte v dôkladne uzavretej fľaši.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1827/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Šarža

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

FRUZAQLA 1 mg tvrdé kapsuly

FRUZAQLA 5 mg tvrdé kapsuly

frukvintinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je FRUZAQLA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek FRUZAQLA
3. Ako užívať liek FRUZAQLA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek FRUZAQLA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je FRUZAQLA a na čo sa používa

FRUZAQLA obsahuje liečivo frukvintinib, druh protinádorového lieku nazývaný inhibitor kinázy.

FRUZAQLA sa používa na liečbu dospelých pacientov s nádorovým ochorením hrubého čreva alebo konečníka (kolorektálny karcinóm), ktorá sa rozšírila do iných častí tela (metastatický). Používa sa, ak iné liečby nefungovali alebo ak iné liečby pre vás nie sú vhodné.

Ako FRUZAQLA funguje

Nádorové bunky potrebujú pre svoj rast nové cievy. FRUZAQLA zabráni nádoru vytvárať nové cievy, čím spomaľuje rast a rozširovanie nádorového ochorenia.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako tento liek účinkuje alebo prečo vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek FRUZAQLA

Neužívajte liek FRUZAQLA

- ak ste alergický na frukvintinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Varovania a bezpečnostné opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek FRUZAQLA, alebo kedykoľvek počas liečby sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru v prípade niektorého z nasledujúcich stavov:

- **vysoký krvný tlak.** Váš lekár sa pred začatím aj počas užívania tohto lieku musí uistiť, či je váš krvný tlak pod kontrolou.
- akékoľvek **problémy s krvácaním.** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali problémy s krvácaním alebo ak užívate warfarín, acenokumarol alebo iné lieky na riedenie krvi, aby sa zabránilo vzniku krvných zrazenín.
- **závažné žalúdočné a črevné problémy** spôsobené dierou v črevnej stene (známe aj ako gastrointestinálna perforácia). V prípade závažných žalúdočných a črevných problémov sa ihneď obráťte na svojho lekára.
- **problémy s obličkami** (indikované prítomnosťou proteínu v moči).
- akékoľvek **kožné problémy**, ktoré môžu zahŕňať začervenanie, bolesť, opuch alebo pľuzgiere na dlaniach alebo chodidlách.
- nedávna **silná a pretrvávajúca bolesť hlavy, poruchy videnia, záchvaty alebo zmenený duševný stav** (napríklad zmätenosť, strata pamäti alebo strata orientácie). Ak vy alebo osoby vo vašom okolí spozorujete akékoľvek z týchto zmien, ihneď sa obráťte na svojho lekára.
- nezahojená rana alebo ak ste nedávno podstúpili alebo sa chystáte podstúpiť chirurgický zákrok. FRUZAQLA môže ovplyvniť **hojenie rán**.
- **nedávne problémy s krvnými zrazeninami** v žilách a tepnách (druhy krvných ciev), vrátane mŕtvice, srdcového infarktu, embólie alebo trombózy.

Váš lekár vám môže dať iné lieky, aby sa predišlo závažnejším komplikáciám a zmiernili sa vaše príznaky. Váš lekár môže dočasne pozdržať nasledujúcu dávku lieku FRUZAQLA alebo zastaviť vašu liečbu s liekom FRUZAQLA.

Deti a dospievajúci

FRUZAQLA nie je určená na použitie u detí a dospievajúcich na liečbu nádorového ochorenia hrubého čreva alebo konečníka, ktorá sa rozšírila do iných častí tela.

Iné lieky a FRUZAQLA

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Svojmu lekárovi alebo lekárnikovi predovšetkým povedzte, ak užívate lieky na liečbu tuberkulózy alebo niektorých iných infekcií, napríklad rifampicín.

Tehotenstvo

FRUZAQLA nebola skúmaná u tehotných žien. Na základe svojho princípu fungovania sa FRUZAQLA nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je evidentne nevyhnutné, pretože by mohla poškodiť nenarodené dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom než začnete tento liek užívať. Váš lekár s vami prediskutuje možné riziká užívania tohto lieku počas tehotenstva.

Antikoncepcia u žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia počas liečby a najmenej 2 týždne po poslednej dávke lieku FRUZAQLA používať vysoko účinné metódy antikoncepcie. O najvhodnejšej metóde antikoncepcie sa porozprávajte so svojím lekárom.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Nie je známe, či FRUZAQLA prechádza do materského mlieka a riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Počas liečby týmto liekom a najmenej 2 týždne po poslednej dávke FRUZAQLA nesmieste dojčiť. Poradte sa so svojím lekárom o najlepšom spôsobe kŕmenia dieťaťa počas tohto obdobia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

FRUZAQLA má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po užití lieku FRUZAQLA môžete cítiť únavu. Nevedte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje, ak spozorujete príznaky, ktoré ovplyvňujú vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať.

FRUZAQLA obsahuje

Tartrazín (E102) a farbivo žlté oranžová FCF (E110) iba v 1 mg kapsulách. Sú to farbivá, ktoré môžu spôsobovať alergické reakcie.

Červeň Allura AC (E129) iba v 5 mg kapsulách. Ide o farbivo, ktoré môže spôsobovať alergické reakcie.

3. Ako užívať FRUZAQLA

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka je 5 miligramov (mg), ktorá sa užíva raz denne, každý deň približne v rovnakom čase, počas 21 dní nasledovaných 7 dňami oddychu (bez lieku). Je to 1 cyklus liečby.

V závislosti od vašej reakcie na liečbu a od možných vedľajších účinkov vás lekár môže oznámiť, aby ste zmenili dávku na nižšiu alebo aby ste liečbu dočasne alebo trvalo zastavili.

Ako užívať FRUZAQLA

- FRUZAQLA užívajte s jedlom alebo bez jedla.
- Kapsulu prehltnite celú a zapite vodou alebo iným nápojom.
- Kapsuly nežujte, nerozpúšťajte ani neotvárajte, pretože nie sú známe potenciálne účinky užitia kapsuly inak ako vcelku.
- Ak máte alebo si myslíte, že by ste mohli mať ťažkosti s prehĺtaním kapsúl vcelku, pred začatím liečby sa poraďte so svojím lekárom.

Ako dlho užívať liek FRUZAQLA

Váš lekár vás bude pravidelne kontrolovať. Zvyčajne budete pokračovať v užívaní lieku FRUZAQLA, pokiaľ bude účinkovať a kým budú prijateľné vedľajšie účinky.

Ak užijete viac lieku FRUZAQLA, ako máte

Ihneď sa obráťte na svojho lekára, ak ste užili väčšiu ako predpísanú dávku. Možno budete potrebovať lekársku pomoc a váš lekár vám môže povedať, aby ste liek FRUZAQLA prestali užívať.

Ak zabudnete užiť liek FRUZAQLA

Ak do nasledujúcej dávky zostáva menej ako 12 hodín, vynechanú dávku preskočte a nasledujúcu potom užite podľa plánu.

Ak do nasledujúcej dávky zostáva viac ako 12 hodín, vynechanú dávku užite a nasledujúcu potom užite podľa plánu.

Ak budete po podaní lieku FRUZAQLA vracať, neužívajte náhradnú kapsulu. Pokračujte v užívaní nasledujúcej dávky vo zvyčajnom čase.

Pred ukončením liečby FRUZAQLA

Liek neprestaňte užívať, pokiaľ vám to nepovie váš lekár. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri používaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov.

Vysoký krvný tlak

Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete nasledujúce príznaky:

- silná bolesť hlavy,
- točenie hlavy alebo závrat,
- zmätenosť,
- silná bolesť na hrudníku.

Krvácanie

FRUZAQLA môže spôsobiť závažné krvácanie v tráviacom ústrojenstve, napríklad v žalúdku, hrdle, konečníku alebo čreve. Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte nasledujúce príznaky:

- krv v stolici alebo čierna stolica,
- krv v moči,
- bolesť brucha,
- vykašliavanie/vracanie krvi.

Závažné žalúdočné a črevné problémy z dôvodu gastrointestinálnej perforácie

Liečba liekom FRUZAQLA môže viesť k perforácii gastrointestinálneho traktu.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte nasledujúce príznaky:

- vykašliavanie/vracanie krvi,
- silná bolesť žalúdka alebo bolesť žalúdka, ktorá neustupuje,
- červená alebo čierna stolica.

Reverzibilný edém mozgu (syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie)

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc a zavolajte svojmu lekárovi, ak máte nasledujúce príznaky:

- bolesť hlavy,
- zmätenosť,
- záchvaty,
- zmeny videnia.

Ďalšie vedľajšie účinky

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 zo 10 osôb):

- znížený počet krvných doštičiek (bunky, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi) preukázaný krvnými testami (trombocytopenia), čo môže spôsobiť ľahkú tvorbu modrín alebo krvácanie,
- znížená činnosť štítnej žľazy (hypotyreóza), ktorá môže spôsobovať únavu, zvýšenie telesnej hmotnosti a zmeny týkajúce sa kože a vlasov,
- strata hmotnosti a znížená chuť do jedla (anorexia),
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- zmeny hlasu alebo zachrípnutie (dysfónia),
- časté alebo riedke vyprázdňovanie čriev (hnačka),
- bolesť alebo sucho v ústach, vredy v ústach (stomatitída),
- zvýšené hladiny pečenejých enzýmov v krvných testoch vrátane aspartátaminotransferázy a alanínaminotransferázy,
- zvýšené hladiny bilirubínu v krvi (abnormálny test funkcie pečene),
- sčervenanie, bolesť, pľuzgiere a opuch dlaní alebo chodidiel (syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie),
- bolesť kostí, svalov, hrudníka alebo krku (muskuloskeletálny diskomfort),
- bolesť kĺbov (artralgia),
- proteín v moči (proteinúria),
- slabosť, nedostatok sily a energie, nadmerná vyčerpanosť (asténia/únava).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zápal pľúc (pneumónia),
- infekcia nosa a hrdla (horných dýchacích ciest),
- bakteriálna infekcia,
- znížený počet bielych krviniek v krvných testoch (leukopénia), čo môže zvýšiť riziko infekcie,
- znížený počet neutrofilov (typ bielej krvinky) v krvných testoch (neutropénia), čo môže zvýšiť riziko infekcie,
- nízka úroveň draslíka preukázaná krvnými testami (hypokalémia),
- krvácanie z nosa (epistaxa),
- bolesť hrdla,
- krvácanie v tráviacom ústrojenstve, napríklad žalúdok, konečník alebo črevo (gastrointestinálne krvácanie),
- diera v žalúdku (perforácia gastrointestinálneho traktu),
- zvýšené hladiny pankreatických enzýmov v krvných testoch (čo môže byť prejavom problémov s pankreasom),
- bolesť zubov, ďasien alebo pier (bolesť v ústach),
- vyrážka,
- vredy v ústach (zápal sliznice).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- reverzibilný edém mozgu (syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie),
- bolesť v oblasti žalúdka, nevoľnosť, vracanie a horúčka, ktoré môžu byť príznakmi zápalu pankreasu (pankreatitída),
- silná bolesť v pravej hornej alebo strednej časti brucha, nevoľnosť a vracanie, ktoré môžu byť príznakmi zápalu žlčníka (cholecystitída),
- oneskorené hojenie rán.

Neznáme (častota výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- náhla silná bolesť brucha, hrudníka alebo chrbta, ktorá môže byť príznakom pretrhnutia steny aorty (disekcia aorty).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek FRUZAQLA

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a fľaštičke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek si nevyžaduje žiadne osobitné teplotné podmienky skladovania.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaštičku uchovávajte pevne uzavretú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte sa svojho lekárnika, ako likvidovať lieky, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo FRUZAQLA obsahuje

FRUZAQLA 1 mg tvrdé kapsuly

- Liečivo je frukvintinib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg frukvintinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Náplň kapsule: kukuričný škrob, mikrokryštalická celulóza (E460), mastenec (E553b)
 - Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171), tartrazín (E102), farbivo žlté oranžová FCF (E110)
 - Potlač: šelak (E904), propylénglykol (E1520), hydroxid draselný, oxid železitý, čierny (E172).

FRUZAQLA 5 mg tvrdé kapsuly

- Liečivo je frukvintinib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg frukvintinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Náplň kapsule: kukuričný škrob, mikrokryštalická celulóza (E460), mastenec (E553b)
 - Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171), červená Allura AC (E129), brilantná modrá FCF (E133)
 - Potlač: šelak (E904), propylénglykol (E1520), hydroxid draselný, oxid železitý, čierny (E172).

Ako vyzerá FRUZAQLA a obsah balenia

FRUZAQLA 1 mg tvrdé kapsuly (približná dĺžka 16 mm) sú biele so žltým uzáverom, s nápisom „HM013,, ponad „1mg“.

FRUZAQLA 5 mg tvrdé kapsuly (približná dĺžka 19 mm) sú biele s červeným uzáverom, s nápisom „HM013,, ponad „5mg“.

Každá fľaštička obsahuje 21 tvrdých kapsúl a vysúšadlo. Vysúšadlo je materiál absorbujúci vlhkosť naplnený do malej nádoby na ochranu kapsúl pred vlhkosťou.

Vysúšadlo uchováajte vo fľaštičke. Vysúšadlo neprehliťajte.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Такеда България ЕООД

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV

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

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

Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com
Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.