

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

FRUZAQLA 1 mg trde kapsule

FRUZAQLA 5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

FRUZAQLA 1 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 1 mg frukintiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 1 mg trda kapsula vsebuje 0,0247 mg barvila tartrazin (E 102) in 0,0004 mg barvila sončno rumeno FCF (E 110).

FRUZAQLA 5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg frukintiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 5 mg trda kapsula vsebuje 0,1829 mg barvila alura rdeče AC (E 129).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

FRUZAQLA 1 mg trde kapsule

Neprozorna trda želatinska kapsula, velikost 3 (približna dolžina 16 mm), z rumenim pokrovčkom in belim telesom, z natisnjeno oznako „HM013” nad „1mg” v črnem črnilu.

FRUZAQLA 5 mg trde kapsule

Neprozorna trda želatinska kapsula, velikost 1 (približna dolžina 19 mm), z rdečim pokrovčkom in belim telesom, z natisnjeno oznako „HM013” nad „5mg” v črnem črnilu.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo FRUZAQLA je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (mKRR), ki so bili predhodno zdravljeni z razpoložljivimi standardnimi oblikami zdravljenja, vključno s kemoterapijami na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth

Factor Receptor), ter pri katerih je bolezen napredovala po zdravljenju s trifluridin/tipiracilom ali regorafenibom ali ki takega zdravljenja ne prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo FRUZAQLA mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek frukintiniba je 5 mg (ena 5 mg kapsula) enkrat dnevno ob približno istem času vsak dan za 21 zaporednih dni, čemur sledi 7-dnevno obdobje brez zdravljenja, kar tvori popoln cikel 28 dni.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje s frukintinibom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Izpuščeni odmerki ali bruhanje

Če od takrat, ko bi moral bolnik vzeti odmerek, mine manj kot 12 ur, naj ga vzame, naslednji odmerek pa vzame, kot je načrtovano.

Če od takrat, ko bi moral bolnik vzeti odmerek, mine več kot 12 ur, naj ga izpusti, naslednji odmerek pa vzame, kot je načrtovano.

Če bolnik po zaužitju odmerka bruha, odmerka ne sme ponovno vzeti v istem dnevu, temveč naslednji dan nadaljuje z običajnim odmerjanjem, kot je predpisano.

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Odmerek je treba prilagoditi na osnovi podatkov o varnosti in prenašanju. Zdravljenje s frukintinibom je treba trajno ukiniti pri bolnikih, ki ne prenesejo odmerka 3 mg enkrat na dan. Priporočeni razpored zmanjševanja odmerka zaradi neželenih učinkov je podan v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočeni razpored zmanjševanja odmerka zdravila FRUZAQLA

Razpored zmanjševanja odmerka	Odmerek in razpored	Število in jakost kapsul
Prvo zmanjšanje odmerka	4 mg enkrat na dan	Štiri 1 mg kapsule enkrat na dan
Drugo zmanjšanje odmerka	3 mg enkrat na dan	Tri 1 mg kapsule enkrat na dan

Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov so podane v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočena prilagoditev odmerka zdravila FRUZAQLA zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinek	Resnost ¹	Prilagoditev odmerka
Hipertenzija	Stopnja 3	- Prekinite, če hipertenzija stopnje 3 vztraja kljub uvedbi ali prilagoditvi antihipertenzivnega zdravljenja. - Če se hipertenzija vrne na stopnjo 1 ali v izhodišče, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom skladno s preglednico 1. Če ima bolnik po jemanju 3 mg na dan še vedno hipertenzijo stopnje 3, trajno ukinite.
	Stopnja 4	Trajno ukinite.

Neželeni učinek	Resnost ¹	Prilagoditev odmerka
Hemoragični dogodki	Stopnja 2	- Prekinite, dokler krvavitve popolnoma ne prenehajo oz. se ne vrnejo na stopnjo 1. - Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom skladno s preglednico 1. Če ima bolnik po jemanju 3 mg na dan še vedno hemoragične dogodke stopnje 2, trajno ukinite.
	Stopnja ≥ 3	Trajno ukinite.
Proteinurija	≥ 2 g / 24 ur	- Prekinite, dokler proteinurija popolnoma ne preneha oz. ni < 1 g / 24 ur (stopnja 1). - Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom skladno s preglednico 1. Če ima bolnik po jemanju 3 mg na dan še vedno proteinurijo ≥ 2 g / 24 ur, trajno ukinite. Trajno ukinite zaradi nefrotskega sindroma.
Nenormalnosti testov delovanja jeter	Nepravilnosti pri preiskavah delovanja jeter stopnje 2 ali 3	- Prekinite, dokler se nenormalnosti testov delovanja jeter ne vrnejo na stopnjo 1 ali v izhodišče. - Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom skladno s preglednico 1. Če so pri bolniku po jemanju 3 mg na dan še vedno prisotne nenormalnosti stopnje 2 ali stopnje 3, trajno ukinite.
	Zvišana raven (> 3 x ULN) alanin aminotransferaze (ALT) ali aspartat aminotransferaze (AST) stopnje ≥ 2 s sočasnim zvišanjem ravni skupnega bilirubina > 2 x ULN brez holestaze; nepravilnosti pri preiskavah delovanja jeter stopnje 4	Trajno ukinite.
Sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije (PPES)	Stopnja 2	- Uvedite podporno zdravljenje. - Prekinite, dokler se PPES ne vrne na stopnjo 1 ali v izhodišče. - Nadaljujte z enakim odmerkom
	Stopnja 3	- Uvedite podporno zdravljenje. - Prekinite, dokler se PPES ne vrne na stopnjo 1 ali v izhodišče. - Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom skladno s preglednico 1. Če ima bolnik po jemanju 3 mg na dan še vedno PPES stopnje 3, trajno ukinite.

Neželeni učinek	Resnost ¹	Prilagoditev odmerka
Drugi neželeni učinki	Stopnja 3	- Prekinite, dokler se neželeni učinek ne vrne na stopnjo 1 ali v izhodišče. - Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom skladno s preglednico 1. Če ima bolnik po jemanju 3 mg na dan še vedno druge neželene učinke stopnje 3, trajno ukinite.
	Stopnja 4	Ukinite. Razmislite o nadaljevanju zdravljenja z zmanjšanim odmerkom skladno s preglednico 1, če se toksični učinki vrnejo na stopnjo 1 ali v izhodišče in možna korist odtehta tveganja.

¹Stopnje v skladu s poenoteno terminologijo neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega inštituta za raka, različica 5.0 (NCI CTCAE v5).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila FRUZAQLA pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva, ker zdravila FRUZAQLA pri tej populaciji niso preučevali.

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Zdravilo FRUZAQLA ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo metastatskega kolorektalnega raka.

Način uporabe

Zdravilo FRUZAQLA je namenjeno za peroralno uporabo.

Kapsule je mogoče jemati s hrano ali brez nje in jih je treba pogoltniti cele.

Kapsul se ne sme žvečiti, raztapljati ali odpirati, saj potencialni učinki teh sprememb niso znani.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipertenzija

Pri bolnikih, ki so se zdravili s frukintinibom, so poročali o hipertenziji, vključno s hipertenzivno krizo (glejte poglavje 4.8). Obstoječa hipertenzija mora biti spremljana in ustrezno urejena v skladu s standardno zdravniško prakso pred začetkom zdravljenja s frukintinibom.

Hipertenzijo je treba zdraviti z antihipertenzivi in prilagoditi odmerek frukintiniba, če je potrebno (glejte poglavje 4.2). Frukintinib je treba trajno ukiniti pri hipertenziji, ki je ni mogoče urediti z antihipertenzivnim zdravljenjem, ali pri bolnikih s hipertenzivno krizo.

Hemoragični dogodki

Pri bolnikih, ki so se zdravili s frukintinibom, so poročali o hemoragičnih dogodkih, vključno z dogodki v gastrointestinalnem (GI) traktu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih po zdravljenju s frukintinibom so poročali o resnih krvavitvah in v nekaterih primerih o krvavitvah s smrtnim izidom.

Pri bolnikih s tveganjem za krvavitve, vključno z bolniki, ki se zdravijo z antikoagulanti ali sočasno uporabljajo druga zdravila, ki povečujejo tveganje za krvavitve, je treba spremljati hematološke in koagulacijske profile v skladu s standardno zdravniško prakso. V primeru hude krvavitve, pri kateri je potrebna takojšnja zdravniška pomoč, je treba uporabo frukintiniba trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Gastrointestinalna perforacija

Pri bolnikih, ki so se zdravili s frukintinibom, so poročali o dogodkih gastrointestinalne perforacije, vključno z dogodki s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem s frukintinibom je treba bolnike redno spremljati glede simptomov gastrointestinalne perforacije.

Pri bolnikih, pri katerih nastane gastrointestinalna perforacija, je treba frukintinib trajno ukiniti.

Proteinurija

Pri bolnikih, ki so se zdravili s frukintinibom, so poročali o dogodkih proteinurije.

Pred uvedbo in med zdravljenjem s frukintinibom je treba spremljati proteinurijo v skladu s standardno zdravniško prakso. Če se z merilnimi paličicami za urin odkrije proteinurijo ≥ 2 g / 24 ur, bo morda potrebna prekinitev, prilagoditev ali ukinitvev odmerjanja. Frukintinib je treba trajno ukiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije nefrotski sindrom (glejte poglavje 4.2).

Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (PPES)

PPES je dermatološki neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali (glejte poglavje 4.8).

Če se odkrijejo kožne reakcije stopnje ≥ 2 , bo morda potrebna prekinitev, prilagoditev ali ukinitvev odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

V kliničnih študijah so poročali o PRES pri 1 bolniku (0,1 %), zdravljenim s frukintinibom (glejte tudi poglavje 4.8). PRES je redka nevrološka bolezen, ki se lahko kaže z glavobolom, epileptičnimi napadi, letargijo, zmedenostjo, spremembami duševnega delovanja, slepoto in drugimi motnjami vida ali nevrološkimi motnjami, s povezano hipertenzijo ali brez nje. Diagnozo PRES je treba potrditi s slikanjem možganov, po možnosti s slikanjem z magnetno resonanco (MRI). Pri bolnikih, pri katerih

se razvije PRES, se priporoča ukinitve frukintiniba, skupaj z ureditvijo hipertenzije in podpornim zdravljenjem drugih simptomov.

Slabše celjenje ran

V kliničnih študijah so pri 1 bolniku (0,1 %), zdravljenim s frukintinibom, poročali o slabšem celjenju ran.

Priporočeno je, da bolniki prekinijo jemanje frukintiniba najmanj 2 tedna pred kirurških posegom. Z jemanjem frukintiniba se ne sme nadaljevati najmanj 2 tedna po kirurškem posegu, kot je klinično indicirano, ko obstajajo dokazi o primernem celjenju ran.

Arterijski in venski trombembolični dogodki

Priporočljivo je, da zdravljenja s frukintinibom ne uvedete pri bolnikih z anamnezo trombemboličnih dogodkov (vključno z globoko vensko trombozo in pljučno embolijo) v zadnjih 6 mesecih ali anamnezo možganske kapi in/ali tranzitorne ishemične atake v zadnjih 12 mesecih. Če obstaja sum na arterijsko trombozo, je treba frukintinib takoj ukiniti.

Pomožne snovi

1 mg kapsule frukintiniba vsebujejo barvilo tartrazin (E 102) in barvilo sončno rumeno FCF (E 110), ki lahko povzročita alergijske reakcije.

5 mg kapsule frukintiniba vsebujejo barvilo alura rdeče AC (E 129), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko frukintiniba

Induktorji CYP3A

Sočasno dajanje frukintiniba z rifampicinom (močan induktor CYP3A) 600 mg enkrat na dan je zmanjšalo AUC_{inf} frukintiniba za 65 % in C_{max} za 12 %. Sočasni uporabi frukintiniba z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A se je treba izogibati.

Zaviralci CYP3A

Sočasno dajanje frukintiniba z itakonazolom (močan zaviralec CYP3A) 200 mg dvakrat na dan ni povzročilo klinično pomembnih sprememb v površini pod krivuljo koncentracija-čas (AUC-area under the concentration-time curve) in C_{max} frukintiniba. Med sočasno uporabo z zaviralci CYP3A prilagajanje odmerka frukintiniba ni potrebno.

Sredstva, ki zmanjšujejo želodčno kislino

Sočasno dajanje frukintiniba z rabeprazolom (zaviralec protonske črpalke) 40 mg enkrat na dan ni povzročilo klinično pomembnih sprememb v površini pod krivuljo AUC frukintiniba. Med sočasno uporabo s sredstvi, ki zmanjšujejo želodčno kislino, prilagajanje odmerka frukintiniba ni potrebno.

Vpliv frukintiniba na farmakokinetiko drugih zdravil

Zdravila, ki so substrati P-glikoproteina (P-gp)

Sočasno dajanje enega odmerka dabigatran eteksilata 150 mg (substrat P-gp) z enim odmerkom frukintiniba 5 mg je zmanjšalo AUC dabigatrana za 9 %. Med sočasno uporabo s frukintinibom prilagajanje odmerka substratov P-gp ni priporočljivo.

Zdravila, ki so substrati proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP)

Sočasno dajanje enega odmerka 10 mg rosuvastatina (substrat BCRP) z enim odmerkom 5 mg frukintiniba je zmanjšalo AUC rosuvastatina za 19 %. Med sočasno uporabo s frukintinibom prilagajanje odmerka substratov BCRP ni priporočljivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo visokoučinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 2 tedna po zadnjem odmerku frukintiniba.

Nosečnost

Kliničnih podatkov o uporabi frukintiniba pri nosečnicah ni.

Na podlagi mehanizma delovanja bi frukintinib potencialno lahko škodoval plodu. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje, vključno z malformacijami ploda (glejte poglavje 5.3). Zdravila FRUZAQLA ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s frukintinibom.

Če se frukintinib uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med zdravljenjem, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod.

Dojenje

Varne uporabe frukintiniba med dojenjem niso dokazali. Ni znano, ali se frukintinib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Podatkov o izločanju frukintiniba z živalskim mlekom ni. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem in še 2 tedna po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu frukintiniba na plodnost pri ljudeh ni. Rezultati študij na živalih kažejo, da frukintinib lahko vpliva na plodnost pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Frukintinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po jemanju frukintiniba se lahko pojavi utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so hipertenzija (49,3 %), anoreksija (35,6 %), proteinurija (35,5 %), PPES (34,6 %), hipotiroidizem (32,4 %), disfonija (28,6 %), diareja (26,3 %) in astenija (24,5 %).

Najpogostejša neželena učinka stopnje ≥ 3 sta hipertenzija (19,1 %) in PPES (8,3 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so gastrointestinalna krvavitev (1,5 %), pljučnica (1,5 %), hipertenzija (1,5 %) in gastrointestinalna perforacija (1,3 %).

Pogostnost ukinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je 7,6 %. Najpogostejši neželeni učinek, ki je vodil v ukinitve zdravljenja, je proteinurija (1,6 %).

Pogostnost zmanjševanja odmerka zaradi neželenih učinkov je 20,5 %. Najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do zmanjšanja odmerka, so PPES (6,4 %), hipertenzija (3,7 %) in proteinurija (3,4 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na združenih podatkih iz kliničnih študij z 911 bolniki s predhodno zdravljenim metastatskim kolorektalnim rakom. Bolniki so bili izpostavljeni najmanj 1 odmerku (5 mg) monoterapije s frukintinibom (5 mg enkrat na dan 3 tedne jemanja/1 teden premora) za mediani čas 3,68 meseca.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah ali iz obdobja trženja frukintiniba, so navedeni v preglednici 3 po organskih sistemih MedDRA in po pogostnosti. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, tako da so najpogostejši učinki navedeni najprej. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili zdravljeni s frukintinibom (N = 911)

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki vseh stopenj
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	pljučnica okužba zgornjih dihal ¹ bakterijske okužbe ²
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija ³
	pogosti	levkopenija ⁴ nevtropenija ⁵
Bolezni endokrinega sistema	zelo pogosti	hipotiroidizem ⁶
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	anoreksija ⁷
	pogosti	hipokaliemija
Bolezni živčevja	občasni	sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije*
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipertenzija ⁸
	neznana	disekcija aorte [†]
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	disfonija ⁹
	pogosti	epistaksa bolečina v grlu ¹⁰
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska stomatitis ¹¹
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev ¹² gastrointestinalna perforacija ¹³ povečane koncentracije encimov trebušne slinavke ¹⁴ bolečine v ustni votlini ¹⁵
	občasni	pankreatitis ¹⁶

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki vseh stopenj
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišana raven aspartat aminotransferaze zvišana raven celokupnega bilirubina ¹⁷ zvečana vrednost alanin aminotransferaze
	občasni	holecistitis ¹⁸
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije
	pogosti	izpuščaj ¹⁹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišično-skeletno nelagodje ²⁰ artralgijs
Bolezni sečil	zelo pogosti	proteinurija ²¹
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija izčrpanost
	pogosti	vnetje sluznice
	občasni	slabše celjenje ran*, ²²

Podatki o varnosti temeljijo na vseh bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so prejeli najmanj 1 odmerek (5 mg) monoterapije s frukintinibom (5 mg enkrat na dan 3 tedne jemanja/1 teden premora) v naslednjih združenih študijah: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 vključno z odprto kohorto varnostnega uvažanja na Japonskem; 2009-013-00CH1; 2012-013-00CH3; 2015-013-00US1.

*O neželenem učinku so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja.

[†]O neželenem učinku so poročali v obdobju trženja.

Naslednji izrazi predstavljajo skupino povezanih dogodkov, ki opisujejo zdravstveno stanje in ne en sam dogodek:

¹Okužba zgornjih dihal vključuje nazofaringitis, faringitis, okužbo zgornjih dihal

²Bakterijske okužbe vključujejo asimptomatsko bakteriurijo, bakterijsko okužbo, bakteriurijo, celulitis, kolitis s *clostridium difficile*, okužbo s *clostridium difficile*, okužbo z enterobaktrom, okužbo sečil z *escherichia* (*escherichia*), folikulitis, furunkel, zanohtnico, streptokokni faringitis, streptokokno bakteriemijo, bakterijsko okužbo sečil, stafilokokno okužbo sečil

³Trombocitopenija vključuje zmanjšano število trombocitov, trombocitopenijo

⁴Levkopenija vključuje levkopenijo, zmanjšano število levkocitov

⁵Nevtropenija vključuje nevtropenijo, zmanjšano število nevtrofilcev

⁶Hipotiroidizem vključuje zvišanje tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi, hipotiroidizem

⁷Anoreksija vključuje zmanjšan apetit, izgubo telesne mase

⁸Hipertenzija vključuje zvišan diastolični krvni tlak, zvišan krvni tlak, diastolično hipertenzijo, hipertenzijo, hipertenzivno krizo

⁹Disfonija vključuje afonijo, disfonijo

¹⁰Bolečina v grlu vključuje laringealno nelagodje, laringealno bolečino, orofaringealno nelagodje, orofaringealno bolečino

¹¹Stomatitis vključuje aftozni ulkus, razjede dlesni, razjede v ustih, stomatitis, razjede na jeziku

¹²Gastrointestinalna krvavitev vključuje analno krvavitev, anastomozno krvavitev, krvavitev v želodcu, gastrointestinalno krvavitev, hematohezijsko, krvavitev iz hemoroidov, intestinalno krvavitev, krvavitev v spodnjem delu prebavil, krvavitev iz rektuma, krvavitev iz zgornjih prebavil

¹³Gastrointestinalna perforacija vključuje perforacijo želodca, perforacijo želodčnega ulkusa, gastrointestinalno perforacijo, intestinalno perforacijo, perforacijo debelega črevesa, perforacijo rektuma, perforacijo tankega črevesa

¹⁴Povečane koncentracije encimov trebušne slinavke vključujejo povečane vrednosti amilaze, hiperamilazemijo, hiperlipazemijo, povečane vrednosti lipaze

¹⁵Bolečine v ustni votlini vključujejo bolečino v dlesnih, bolečine v ustni votlini, zobobol

¹⁶Pankreatitis vključuje pankreatitis, akutni pankreatitis

¹⁷Zvišana raven skupnega bilirubina vključuje zvišano raven konjugiranega bilirubina, zvišano raven bilirubina v krvi, zvišano raven nekonjugiranega bilirubina v krvi, hiperbilirubinemijo, zlatenico, holestatsko zlatenico

¹⁸Holecistitis vključuje holecistitis, akutni holecistitis, infekcijski holecistitis

¹⁹Izpuščaj vključuje izpuščaj, eritematozen izpuščaj, makularni izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj, papulozen izpuščaj, srbeč izpuščaj

²⁰Mišično-skeletno nelagodje vključuje bolečine v kosteh, mišične krče, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, mišično-skeletne bolečine, bolečine v vratu, bolečine v okončinah

²¹Proteinurija vključuje albuminurijo, prisotnost beljakovin v urinu, proteinurijo

²²Slabše celjenje ran vključuje slabše celjenje, dehiscenco rane

Opis izbranih neželenih učinkov

Podatki za naslednje izbrane neželene učinke temeljijo na bolnikih, ki so prejeli najmanj 1 odmerek (5 mg) frukintiniba (5 mg enkrat na dan 3 tedne jemanja/1 teden premora) v treh randomiziranih s

placebom nadzorovanih študijah (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Smernice za obravnavo teh neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.4.

Hipertenzija

O hipertenziji so poročali pri 47,4 % bolnikov v kraku s frukintinibom. Približno polovica teh dogodkov se je pojavila v prvih 2 tednih po uvedbi zdravljenja s frukintinibom. Pri 18,4 % bolnikov v kraku s frukintinibom so poročali o dogodkih hipertenzije stopnje ≥ 3 . Mediani čas do pojava pri bolnikih, zdravljenih s frukintinibom, je bil 15 dni (razpon: 1 dan do 7,6 meseca). Trije bolniki (0,4 %), zdravljeni s frukintinibom, so doživeli hipertenzivno krizo. Večina dogodkov je izginila ali izzvenela po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka, kar se je zgodilo pri 3,1 % oziroma 3,7 % bolnikov. Pri 0,5 % bolnikov je hipertenzija vodila v trajno ukinitve zdravljenja.

Hemoragični dogodki

O hemoragičnih dogodkih so poročali pri 26,5 % bolnikov v kraku s frukintinibom in pri 14,6 % bolnikov v kraku s placebom. Večina hemoragičnih dogodkov pri bolnikih, zdravljenih s frukintinibom, je bila blagih do zmernih v resnosti (incidenca hemoragičnih dogodkov stopnje ≥ 3 je bila 2,0 % v kraku s frukintinibom). Mediani čas do pojava pri bolnikih, zdravljenih s frukintinibom, je bil 23 dni (razpon: 1 dan do 9,8 meseca). Pri 0,5 % bolnikov v kraku s frukintinibom so poročali o hemoragičnih dogodkih s smrtnim izidom. Incidenca hemoragičnih dogodkov, ki so privedli do ukinitve odmerjanja, je bila 1,2 %. Najpogostejše hemoragični reakciji sta bili gastrointestinalna krvavitev (7 %) in epistaksa (5,6 %). Resen hemoragični dogodek, o katerem so najpogosteje poročali, je bila gastrointestinalna krvavitev, o kateri so poročali pri 1,5 % bolnikov v kraku s frukintinibom v primerjavi z 0,5 % bolnikov v kraku s placebom.

Gastrointestinalna (GI) perforacija

Pri 1,5 % bolnikov v kraku s frukintinibom so poročali o dogodkih gastrointestinalne perforacije. Pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s frukintinibom, so poročali o gastrointestinalni perforaciji s smrtnim izidom. Najpogostejši dogodek gastrointestinalne perforacije je bil intestinalna perforacija (0,8 %). Incidenca dogodkov gastrointestinalne perforacije, ki so privedli do ukinitve odmerjanja, je bila 1,0 %.

Proteinurija

O proteinuriji so poročali pri 32,9 % bolnikov v kraku s frukintinibom. Večina dogodkov proteinurije pri bolnikih, zdravljenih s frukintinibom, je bila blagih do zmernih v resnosti (incidenca dogodkov proteinurije stopnje ≥ 3 je bila 2,8 % v kraku s frukintinibom). Mediani čas do nastopa pri bolnikih, zdravljenih s frukintinibom, je bil 28 dni (razpon: 6 dni do 1,3 leta). Večina dogodkov je izginila ali izzvenela po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka. Pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih s frukintinibom, je proteinurija vodila v trajno ukinitve zdravljenja.

Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (PPES)

O sindromu palmarno-plantarne eritrodisestezije so poročali pri 32,7 % bolnikov v kraku s frukintinibom. Incidenca palmarno-plantarne eritrodisestezije stopnje ≥ 3 v kraku s frukintinibom je bila 8,5 %. Mediani čas do nastopa pri bolnikih, zdravljenih s frukintinibom, je bil 20 dni (razpon: 1 dan do 7,4 meseca). Večina dogodkov je izginila ali izzvenela po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka, kar se je zgodilo pri 6,4 % oziroma 6,3 % bolnikov. Pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih s frukintinibom, je palmarno-plantarna eritrodisestezija vodila v trajno ukinitve zdravljenja.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

O enem primeru (0,1 %) PRES (stopnja 4) so poročali pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo s frukintinibom v kliničnih študijah. O PRES so poročali tudi v obdobju trženja zdravila. Vsi dogodki PRES so izginili po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka.

Hipotiroidizem

O hipotiroidizmu so poročali pri 31,5 % bolnikov v kraku s frukintinibom. Incidenca motenj delovanja ščitnice stopnje ≥ 3 v kraku s frukintinibom je bila nizka (0,3 %). Mediani čas do nastopa pri bolnikih, zdravljenih s frukintinibom, je bil 56 dni (razpon: 18 dni do 1,4 leta). Noben dogodek ni vodil do zmanjšanja odmerka ali ukinitve zdravila.

Okužbe

O okužbah so poročali pri 23,4 % bolnikih v skupini s frukintinibom in 13,3 % bolnikih v skupini s placebom. Večina dogodkov okužbe pri bolnikih, zdravljenih s frukintinibom, je bila blagih do zmernih (incidenca okužb stopnje ≥ 3 je bila 6 % v skupini s frukintinibom). O resnih okužbah so poročali pri 4,1 % bolnikov, o dogodkih okužbe s smrtnim izidom pa so poročali pri 1,0 % bolnikov v skupini s frukintinibom. Incidenca okužb, ki so zahtevale ukinitve odmerka, je bila 0,9 %. Najpogostejša infekcijska reakcija je bila okužba zgornjih dihal (5,0 %). Najpogosteje poročana resna okužba je bila pljučnica (1,4 %).

Nenormalnosti testov delovanja jeter

O nenormalnosti testov delovanja jeter so poročali pri 36,4 % bolnikov v skupini s frukintinibom in 23,5 % v skupini s placebom. Večina bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov pri bolnikih, zdravljenih s frukintinibom, je bila blagih do zmernih (incidenca nenormalnosti testov delovanja jeter stopnje ≥ 3 je bila 8,8 % v skupini s frukintinibom). Najpogostejši dogodki nenormalnosti testov delovanja jeter so bili zvišanje ravni AST (18,1 %), zvišanje ravni celokupnega bilirubina (18,3 %) in zvišanje ravni ALT (15,5 %). Mediana časa do pojava pri bolnikih, zdravljenih s frukintinibom, je bila 28 dni (razpon: od 4 dni do 12 mesecev). O resnih nenormalnostih testov delovanja jeter so poročali pri 2,3 % bolnikov v skupini s frukintinibom, o nenormalnosti testov jetrnega delovanja s smrtnim izidom pa so poročali pri 0,3 % bolnikov v skupini s frukintinibom. Nenormalnosti testov delovanja jeter so privedle do prekinitve odmerjanja pri 4,6 % bolnikov, zmanjšanja odmerka pri 2,0 % bolnikov in trajne prekinitve zdravljenja pri 1,5 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Najvišji odmerek frukintiniba, ki so ga proučevali v kliničnih študijah, je bil 6 mg na dan. Učinki prevelikega odmerjanja frukintiniba niso znani in ni znanega antidota za preveliko odmerjanje frukintiniba. V primeru prevelikega odmerjanja prekinite dajanje frukintiniba, izvedite splošne podporne ukrepe in opazujte, dokler ni dosežena klinična stabilizacija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci tirozin kinaze receptorja za žilni endotelijski rastni faktor (VEGFR), oznaka ATC: L01EK04

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Frukintinib je selektivni zaviralec tirozin kinaze VEGFR -1, -2 in -3 z antitumorskimi učinki, ki so posledica supresije angiogeneze tumorja.

Elektrofiziologija srca

Pri priporočenem odmerjanju frukintiniba niso opazili podaljšanja za srčno frekvenco korigiranega intervala QT (QTc) (> 10 milisekund). Analiza koncentracija-QT ($N = 205$) ni dokazala povezave med koncentracijami frukintiniba v plazmi in spremembami v intervalu QTc od izhodišča.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost frukintiniba ter najboljšo podporno oskrbo (BSC – Best Supportive Care) so ocenjevali v randomizirani, s placebom nadzorovani, dvojno slepi študiji faze III (FRESCO-2) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno zdravljeni med drugim s kemoterapijami na osnovi oksaliplatina ali irinotekana. Klinična učinkovitost frukintiniba v študiji FRESCO-2 je opisana spodaj.

Študija FRESCO-2

Klinična učinkovitost in varnost frukintiniba sta bili ocenjevani v globalni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji faze III (FRESCO-2) pri 691 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno zdravljeni s standardnimi odobrenimi zdravljenji, vključno s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana; biološkim zdravljenjem z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF); zdravljenjem z zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) v primeru divjega tipa RAS ter so napredovali ali so imeli intoleranco na trifluridin/tipiracil in/ali regorafenib. Bolnike se je smatralo za intolerantne na trifluridin/tipiracil ali regorafenib, če so prejeli najmanj 1 odmerek katere koli od teh učinkovin, nato pa je bilo zdravljenje ukinjeno iz drugih razlogov ne zaradi napredovale bolezni. Bolniki s tumorji z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – microsatellite instability-high) ali s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR – mismatch repair deficient) so bili predhodno zdravljeni z zaviralci imunske kontrolne točke, bolniki s tumorji z mutacijo BRAF V600E pa so bili predhodno zdravljeni z zaviralcem BRAF, v kolikor je bil odobren in na voljo v zadevni državi ali regiji posameznih bolnikov. Randomizacija je bila stratificirana glede na predhodno zdravljenje (trifluridin/tipiracil v primerjavi z regorafenibom v primerjavi s tako trifluridin/tipiracilom kot regorafenibom), status RAS (divji tip v primerjavi z mutantom) in trajanje metastatske bolezni (≤ 18 mesecev v primerjavi z > 18 mesecev).

Bolniki s statusom zmogljivosti po ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2 , deležem levega prekata ≤ 50 %, sistoličnim krvnim tlakom > 140 mm Hg ali diastoličnim krvnim tlakom > 90 mm Hg, beljakovinami v urinu ≥ 1 g/24 ur ali telesno maso < 40 kg so bili izključeni. Primarna končna točka učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS). Ključna sekundarna končna točka učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS; kot je ocenil preiskovalec glede na merila RECIST (merila za ocenjevanje odziva solidnih tumorjev), različica 1.1), druge podporne sekundarne končne točke pa so vključevale stopnjo obvladovanja bolezni.

Skupno je bilo 691 bolnikov (2 : 1) randomiziranih, da so prejeli frukintinib 5 mg peroralno enkrat na dan ($N = 461$) plus najboljšo podporno oskrbo ali placebo peroralno enkrat na dan ($N = 230$) plus najboljšo podporno oskrbo (v nadaljevanju imenovano kot frukintinib oziroma placebo), za 21 dni jemanja, čemur je sledilo 7 dni premora jemanja v 28-dnevem ciklu zdravljenja.

Pri 691 randomiziranih bolnikih je bila mediana starost 64 let (razpon: 25 do 86), pri čemer jih je bilo 47 % starih ≥ 65 let. 55,7 % bolnikov je bilo moških, 80,9 % jih je bilo belcev in so imeli status zmogljivosti po ECOG 0 (43,1 %) ali 1 (56,9 %). Pri 36,9 % bolnikov so ob vstopu v študijo poročali o tumorju divjega tipa RAS. Mediano trajanje metastatske bolezni je bilo 39 mesecev (razpon: 6 mesecev do 16,1 leta). Mediano število predhodnih linij zdravljenja za metastatsko bolezen je bilo 4 (razpon: 2 do 16).

Poleg zdravljenja s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana je 96,4 % bolnikov prejelo predhodno zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika

(VEGF), 38,8 % jih je prejelo predhodno zdravljenje z zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR), 52,2 % jih je prejelo trifluridin/tipiracil in 8,4 % jih je prejelo regorafenib, 39,4 % pa jih je prejelo tako trifluridin/tipiracil kot regorafenib, 4,6 % jih je prejelo imunoterapijo ter 2,3 % jih je prejelo zaviralec BRAF.

Dodajanje frukintiniba najboljši podporni oskrbi v študiji FRESCO-2 je privedlo do statistično pomembnega izboljšanja celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni v primerjavi s placebom plus najboljšo podporno oskrbo (glejte preglednico 4 in sliko 1).

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti iz študije FRESCO-2

Končna točka	frukintinib (N = 461)	placebo (N = 230)
Celokupno preživetje		
mediana v mesecih (95 % IZ)	7,4 (6,7, 8,2)	4,8 (4,0, 5,8)
razmerje ogroženosti ¹ (95 % IZ)	0,66 (0,55, 0,80)	
p-vrednost ²	< 0,001	
Preživetje brez napredovanja bolezni ³		
mediana v mesecih (95 % IZ)	3,7 (3,5, 3,8)	1,8 (1,8, 1,9)
razmerje ogroženosti ¹ (95 % IZ)	0,32 (0,27 do 0,39)	
p-vrednost ²	< 0,001	

Kratice: IZ = interval zaupanja; N = število bolnikov

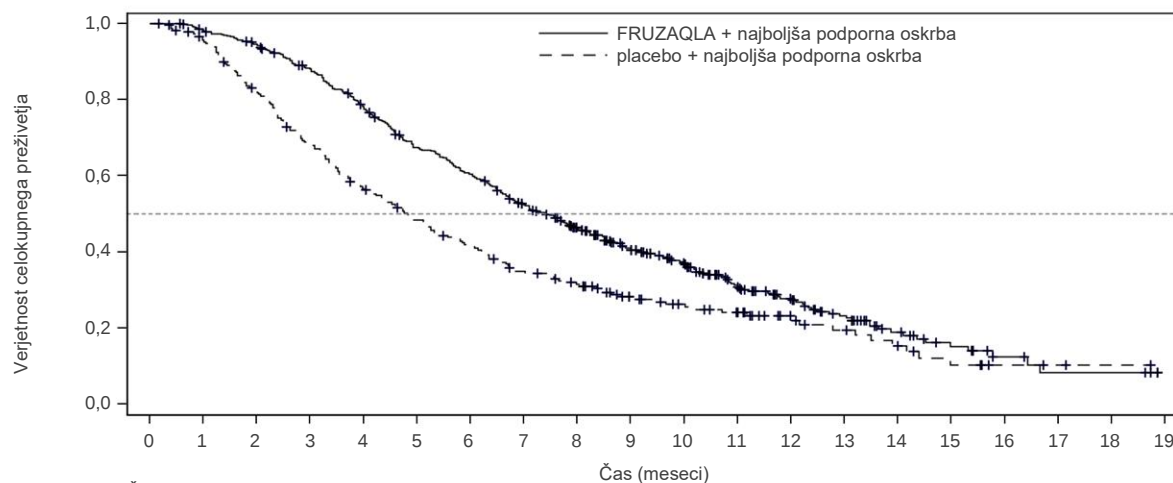
Mediani celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni sta bili izračunani z uporabo Kaplan-Meierjeve metode.

¹Razmerje ogroženosti in njegov 95 % IZ sta bila izračunana z uporabo stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženost (ki upošteva faktorje stratifikacije), v katerem je krak zdravljenja edini kovariat v modelu.

²p-vrednost (2-stranska) je bila izračunana iz stratificiranega log-rank testa, da upošteva faktorje stratifikacije.

³Ocenil je preiskovalec glede na merila RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) različica 1.1

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v študiji FRESCO-2



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom FRUZAQLA za vse podskupine pediatrične populacije pri metastatskem kolorektalnem raku (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju frukintiniba je bil mediani čas do dosežene največje plazemske koncentracije frukintiniba (T_{max}) približno 2 uri. Po uporabi frukintiniba je bil drugi vrh absorpcije približno 24 ur po dajanju zdravila. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan se je izpostavljenosti frukintinibu (C_{max} in AUC_{0-24h}) povečala na način, sorazmeren z odmerkom, po razponu odmerkov od 1 do 6 mg (0,2- do 1,2-krat priporočenega odmerka). Po dajanju frukintiniba 5 mg enkrat na dan 21 dni s 7 dnevi premora v vsakem 28-dnevnom ciklu pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji je bilo po 14 dneh doseženo stanje dinamičnega ravnotežja frukintiniba, povprečno kopičenje na osnovi AUC_{0-24h} pa je bilo 4-kratno, relativno na enkratni odmerek. Pri priporočenem odmerku frukintiniba 5 mg je bila za frukintinib v stanju dinamičnega ravnotežja geometrična sredina (%CV) C_{max} enaka 300 ng/ml (28 %), AUC_{0-24h} pa 5880 ng*h/ml (29 %).

Vpliv hrane

V primerjavi z jemanjem na tešče obrok z visoko vsebnostjo maščob ni imel klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko frukintiniba pri zdravih osebah. Frukintinib se lahko daje skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Navedeni volumen porazdelitve frukintiniba je približno 48,5 l. Vezava frukintiniba na plazemske proteine je približno 95 % *in vitro* in se večinoma veže na albumin v človeškem serumu.

Biotransformacija

Frukintinib se presnavlja z več encimi, vključno z encimskimi sistemi CYP450 (poddružini CYP3A in CYP2C) ter encimski sistemi, ki niso CYP450. Študija metabolizma in masnega ravnovesja *in vivo* [^{14}C] z označenim frukintinibom je pokazala, da frukintinib v človeški plazmi obstaja predvsem v nespremenjeni obliki, ki znaša 72 % skupne izpostavljenosti v plazmi presnovka N-demetil, pri katerem sodelujejo encimi CYP3A4, frukintiniba pa znaša 17 % skupne izpostavljenosti v plazmi. Druge presnovne poti vključujejo monooksidacijo na več mestih, O-demetilacijo, N-demetilacijo, O-dekinazolin obroč in amidno hidrolizo. Presnovki faze II so predvsem glukuronska kislina in konjugati z žveplovo kislino produktov faze I.

Študije in vitro

Encimi citokroma P450

CYP3A4 je bil glavni encim med izooblikami CYP, vključenimi v presnovo frukintiniba, z manjšimi prispevki CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19. Frukintinib pri terapevtsko relevantnih koncentracijah ni zaviralec CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A niti induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP3A.

Prenašalni sistemi

Frukintinib ni substrat P-glikoproteina (P-gp), prenašalnega proteina organskih anionov (OATP)1B1 ali OATP1B3. Frukintinib je *in vitro* v odvisnosti od odmerka zaviral glikoprotein P (P gp) in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP) in pokazal pH odvisno topnost v vodi. Frukintinib ni zaviralec OATP1B1, OATP1B3, prenašalec organskih anionov (OAT)1, OAT3, prenašalec organskih kationov (OCT)2, protein za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE)1 ali MATE2-K pri terapevtsko relevantnih koncentracijah.

Izločanje

Navidezni očistek (CL/F) frukintiniba je 14,8 ml/min v stanju dinamičnega ravnotežja po odmerjanju enkrat dnevno pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji. Povprečni razpolovni čas izločanja frukintiniba je približno 42 ur.

Po dajanju enega 5-mg odmerka radioaktivno označenega frukintiniba pri zdravih osebah so približno 60 % odmerka izolirali v urinu (0,5 % odmerka je bil nespremenjeni frukintinib) in 30 % odmerka so izolirali v blatu (5 % odmerka kot nespremenjeni frukintinib).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Na osnovi populacijskih farmakokinetičnih analiz blaga do zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina (CrCL) 30 do 89 ml/min) ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko frukintiniba. V farmakokinetični študiji sta bili vrednosti $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} nevezanega frukintiniba podobni pri preizkušancih z zmerno (CrCL 30–59 ml/min, N = 8) ali hudo (CrCL 15–29 ml/min, N = 8) okvaro ledvic v primerjavi s preizkušanci z normalnim delovanjem ledvic (CrCL > 90 ml/min, N = 8).

Okvara jeter

Opazili niso klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki frukintiniba pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter in bolnikih z blago okvaro jeter (skupni bilirubin $\leq$ ULN z AST, večjo od ULN, ali skupni bilirubin > 1- do 1,5-krat ULN s kakršno koli AST) na osnovi populacijskih farmakokinetičnih analiz. Glede na namensko študijo o farmakokinetiki pri okvari jeter po dajanju enega 2-mg peroralnega odmerka frukintiniba niso opazili klinično pomembnih razlik v normalizirani AUC odmerka frukintiniba pri osebah z zmerno okvaro jeter (Child Pugh B) v primerjavi z osebami z normalno jetrno funkcijo.

Starost, telesna masa, spol ali rasa

Populacijske farmakokinetične analize so pokazale, da starost (18 do 82 let), telesna masa (48 do 108 kg), spol ali rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko frukintiniba.

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso izvedli farmakokinetičnih študij s frukintinibom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in študijah glede škodljivega vpliva na razmnoževanje so opazili toksičnost pri povprečnih koncentracijah frukintiniba v plazmi pod pričakovanimi terapevtskimi koncentracijah pri ljudeh.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri živalih so bili glavni učinki na tarčnih organih prepoznani v gastrointestinalnem traktu, hepatobiliarnem sistemu, imunskem sistemu, skeletnem sistemu (stegenica in zobje), ledvicah, hematopoetskem sistemu in nadledvičnih žlezah. Videti je, da so povezani s farmakologijo zaviranja VEGFR in/ali prekinitvami poti signalizacije VEGF. Vse ugotovitve so bile po 4 tednih brez zdravljenja reverzibilne, razen v skeletnem sistemu (zlomljeni/izgubljeni zobje).

Vpliv na plodnost

V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah so ugotovili zmanjšane indekse reproduktivne uspešnosti pri podganih samcih pri izpostavljenosti približno 3,2-kratne vrednosti AUC pri ljudeh, pri podganih samicah pa vplivov ni bilo pri izpostavljenosti približno 0,8-kratne vrednosti AUC pri ljudeh. V isti študiji so opazili od odmerka odvisno povečanje izgube pred nidacijo.

Škodljiv vpliv na razmnoževanje

V študiji embriofetalnega razvoja pri podganah so opazili embriotoksične in teratogene učinke pri subkliničnih ravneh izpostavljenosti v odsotnosti prekomernih toksičnih učinkov pri materah, ki so obsegali fetalne zunanje, visceralne in skeletne malformacije. Malformacije so prizadele primarno glavo, rep, jezik, krvne žile, srce, timus in razvijajoči se skelet (predvsem vretenca).

Genotoksičnost

V študijah *in vitro* in *in vivo* niso opazili nobenih znakov genotoksičnosti.

Karcinogeneza

Študij kancerogenosti frukintiniba niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

koruzni škrob
mikrokristalna celuloza (E 460)
smukec (E 553b)

Ovojnica kapsule (samo 1 mg trde kapsule)

želatina
titanov dioksid (E 171)
barvilo tartrazin (E 102)
barvilo sončno rumeno FCF (E 110)

Ovojnica kapsule (samo 5 mg trde kapsule)

želatina
titanov dioksid (E 171)
barvilo alura rdeče AC (E 129)
barvilo briljantno modro FCF (E 133)

Tiskarsko črnilo

šelak (E 904)
propilenglikol (E 1520)
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred vlago.
Plastenke shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka (45 ml) iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko (PP), za otroke varno zaporko in vložkom iz HDPE s sušilnim sredstvom, ki vsebuje silikagel. Sušilno sredstvo je treba hraniti v plastenki.

Vsaka plastenka vsebuje 21 trdih kapsul. Vsaka plastenka je zapakirana v škatlo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. junij 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 1 MG TRDE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

FRUZAQLA 1 mg trde kapsule
frukintinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 1 mg frukintiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje barvilo tartrazin (E 102) in barvilo sončno rumeno FCF (E 110).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne odstranjujte sušilnega sredstva iz plastenke.
Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred vlago.
Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/24/1827/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

FRUZAQLA 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA PLASTENKE 1 MG TRDE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

FRUZAQLA 1 mg trde kapsule
frukintinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 1 mg frukintiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje barvilo tartrazin (E 102) in barvilo sončno rumeno FCF (E 110).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne odstranjujte sušilnega sredstva iz plastenke.
Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred vlago.
Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/24/1827/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 5 MG TRDE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

FRUZAQLA 5 mg trde kapsule
frukintinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg frukintiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje barvilo alura rdeče AC (E 129).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne odstranjujte sušilnega sredstva iz plastenke.
Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred vlago.
Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/24/1827/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

FRUZAQLA 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA PLASTENKE 5 MG TRDE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

FRUZAQLA 5 mg trde kapsule
frukintinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg frukintiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje barvilo alura rdeče AC (E 129).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne odstranjujte sušilnega sredstva iz plastenke.
Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred vlago.
Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/24/1827/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

FRUZAQLA 1 mg trde kapsule

FRUZAQLA 5 mg trde kapsule

frukintinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo FRUZAQLA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo FRUZAQLA
3. Kako jemati zdravilo FRUZAQLA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila FRUZAQLA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo FRUZAQLA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo FRUZAQLA vsebuje učinkovino frukintinib, vrsto zdravila proti raku, ki se imenuje zaviralec kinaze.

Zdravilo FRUZAQLA uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z rakom debelega črevesa ali danke (kolorektalni rak), ki se je razširil na druge dele telesa (metastatski rak). Uporabljamo ga, kadar druga zdravljenja niso delovala ali kadar druga zdravljenja niso primerna za vas.

Kako deluje zdravilo FRUZAQLA

Rakave celice potrebujejo nove krvne žile za svojo rast. Zdravilo FRUZAQLA preprečuje, da bi tumorji tvorili nove krvne žile, s tem pa upočasni rast in širjenje raka.

Če imate kakršna koli vprašanja o tem, kako to zdravilo deluje ali zakaj je bilo predpisano vam, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo FRUZAQLA

Ne jemljite zdravila FRUZAQLA

- če ste alergični na frukintinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila FRUZAQLA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, posvetujte pa se tudi kadar koli med zdravljenjem, če imate naslednja stanja:

- **visok krvni tlak.** Zdravnik mora poskrbeti, da imate pred začetkom zdravljenja in med jemanjem tega zdravila krvni tlak urejen.
- kakšne koli **težave s krvavitvami.** Povejte zdravniku, če imate ali ste kadar koli imeli težave s krvavitvami ali če jemljete varfarin, acenokumarol ali druga zdravila, ki redčijo kri, za preprečevanje krvnih strdkov.
- **hude težave z želodcem in črevesjem,** ki ga povzroča predrtnje stene črevesja (imenovano gastrointestinalna perforacija). Če se vam pojavijo hude želodčne in črevesne težave, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- **težave z ledvicami** (ki se kažejo s prisotnostjo beljakovin v urinu).
- kakšne koli **težave s kožo,** ki lahko vključujejo rdečino, bolečino, oteklost ali mehurje na dlaneh in podplatih.
- nedavni **hud in dolgotrajen glavobol, motnje vida, epileptične napade ali spremenjeno duševno stanje** (kot je zmedenost, izguba spomina ali izguba orientacije). Če vi ali kdorkoli iz vaše okolice opazite katere koli izmed teh sprememb, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- nezaceljeno rano ali ste pred kratkim imeli ali je pri vas načrtovan kirurški poseg. Zdravilo FRUZAQLA lahko vpliva na način **celjenja ran.**
- **nedavne težave s krvnimi strdki** v venah in arterijah (vrstah krvnih žil), vključno z možgansko kapjo, srčnim infarktom, embolijo ali trombozo.

Zdravnik vam bo morda predpisal druga zdravila za preprečevanje hujših zapletov in zmanjšanje simptomov. Zdravnik lahko prestavi naslednji odmerek zdravila FRUZAQLA ali prekine zdravljenje z zdravilom FRUZAQLA.

Otroci in mladostniki

Zdravilo FRUZAQLA ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih za zdravljenje raka debelega črevesa ali danke, ki se je razširil na druge dele telesa.

Druga zdravila in zdravilo FRUZAQLA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje tuberkuloze ali nekaterih drugih okužb, kot je rifampicin.

Nosečnost

Uporabe zdravila FRUZAQLA pri nosečnicah niso preučevali. Zaradi svojega delovanja se zdravilo FRUZAQLA ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno, saj lahko škoduje nerojenemu otroku. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik se bo z vami pogovoril o morebitnih tveganjih jemanja tega zdravila med nosečnostjo.

Kontracepcija za ženske

Ženske, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati visokoučinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila FRUZAQLA. Z zdravnikom se posvetujte o najprimernejši kontracepciji za vas.

Dojenje

Zdravniku povejte, če dojite ali načrtujete dojenje. Ni znano, ali zdravilo FRUZAQLA prehaja v materino mleko in tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem s tem zdravilom in še vsaj 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila FRUZAQLA ne smete dojiti. O tem, kako najbolje hraniti dojenčka v tem času, se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo FRUZAQLA ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po jemanju zdravila FRUZAQLA se lahko pojavi utrujenost. Če občutite simptome, ki vplivajo na vašo zbranost in odzivnost, ne vozite in ne upravljajte orodij ali strojev.

Zdravilo FRUZAQLA vsebuje

Barvilo tartrazin (E 102) in barvilo sončno rumeno FCF (E 110) samo v kapsulah 1 mg. To sta barvili, ki lahko povzročita alergijske reakcije.

Barvilo alura rdeče AC (E 129) samo v kapsulah 5 mg. To je barvilo, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo FRUZAQLA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek

Priporočeni odmerek je 5 miligramov (mg), ki ga jemljete enkrat na dan 21 dni ob približno istem času, nato sledi 7-dnevni premor (ko ne jemljete zdravila). To je 1 cikel zdravljenja.

Glede na to, kako se boste odzvali na zdravljenje, in na morebitne neželene učinke vam bo zdravnik morda naročil, da zmanjšate odmerek ali da začasno ali dokončno prekinete zdravljenje.

Kako jemati zdravilo FRUZAQLA

- Zdravilo FRUZAQLA lahko jemljete s hrano ali brez nje.
- Kapsulo pogoltnite celo z vodo ali drugo pijačo.
- Kapsul ne žvečite, ne raztapljajte in ne odpirajte, saj potencialni učinki niso znani, če se ne vzame cela kapsula.
- Če imate težave z zaužitjem celih kapsul, ali če menite, da bi lahko imeli takšne težave, se preden začnete zdravljenje posvetujte z zdravnikom,.

Kako dolgo je treba jemati zdravilo FRUZAQLA

Zdravnik vas bo redno pregledoval. Z jemanjem zdravila FRUZAQLA boste normalno nadaljevali, dokler zdravilo učinkuje in so neželeni učinki sprejemljivi.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila FRUZAQLA, kot bi smeli

Takoj obvestite zdravnika, če ste vzeli odmerek, večji od predpisanega. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč, zdravnik pa vam bo morda svetoval, da prenehate jemati zdravilo FRUZAQLA.

Če ste pozabili vzeti zdravilo FRUZAQLA

Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpustite pozabljeni odmerek in nato vzemite naslednjega po razporedu.

Če je do naslednjega odmerka več kot 12 ur, vzemite pozabljeni odmerek in nato vzemite naslednjega po razporedu.

Če ste potem, ko ste vzeli zdravilo FRUZAQLA, bruhal, ne vzemite nadomestne kapsule. Vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Preden prekinete zdravljenje z zdravilom FRUZAQLA

Ne prenehajte jemati zdravila, če vam tega ne naroči zdravnik. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri jemanju tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega koli izmed naslednjih resnih neželenih učinkov, to **nemudoma povejte zdravniku**.

Visok krvni tlak

Zdravniku povejte, če se vam pojavijo naslednji simptomi:

- hud glavobol
- vrtoglavica ali omotica
- zmedenost
- huda bolečina v prsnem košu

Krvavitve

Zdravilo FRUZAQLA lahko povzroči hude krvavitve v prebavilih, npr. v želodcu, grlu danki ali črevesju. Če imate naslednje simptome, takoj poiščite zdravniško pomoč:

- kri v blatu ali črno blato
- kri v urinu
- bolečine v trebuhu
- izkašljevanje/bruhanje krvi

Hude težave z želodcem in črevesjem zaradi predrnja (perforacije) prebavil

Zdravljenje z zdravilom FRUZAQLA lahko povzroči gastrointestinalno perforacijo.

Če imate naslednje simptome, takoj poiščite zdravniško pomoč:

- izkašljevanje/bruhanje krvi
- hude bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine) ali bolečine v trebuhu, ki ne minejo
- rdeče ali črno blato

Otekanje možganov, ki je lahko reverzibilno (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Če imate naslednje simptome, takoj poiščite zdravniško pomoč in pokličite zdravnika:

- glavobol
- zmedenost
- epileptični napadi
- spremembe vida

Drugi neželeni učinki

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povejte, če opazite katerega koli izmed naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšano število krvnih ploščic (celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi; trombocitopenija) pri krvnih preiskavah, kar lahko povzroči hitro nastajanje podplutb ali krvavitev
- zmanjšano delovanje ščitnice (hipotiroidizem), kar lahko povzroči utrujenost, pridobivanje telesne mase ter spremembe kože in las
- izguba telesne mase in zmanjšan apetit (anoreksija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- spremenjen glas ali hripavost (disfonija)
- pogostejše odvajanje blata ali tekoče blato (driska)
- boleča ali suha usta, sor ali razjede v ustih (stomatitis)
- zvišane ravni jetrnih encimov pri krvnih preiskavah, vključno z aspartat aminotransferazo in alanin aminotransferazo
- zvišane ravni bilirubina v krvi (nenormalni test delovanja jeter)

- rdečina, bolečina, mehurji in oteklost dlani ali podplatov (sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije)
- bolečine v kosteh, mišicah, prsnem košu ali vratu (mišično-skeletno nelagodje)
- bolečine v sklepih (artralgija)
- beljakovine v urinu (proteinurija)
- oslabelost, pomanjkanje moči in energije, pretirana utrujenost (astenija/izčrpanost)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba pljuč (pljučnica)
- okužba nosu in grla (okužba zgornjih dihalnih poti)
- bakterijska okužba
- zmanjšano število belih krvnih celic (levkopenija) pri krvnih preiskavah, kar lahko poveča tveganje za okužbe
- zmanjšano število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic; nevtropenija) pri krvnih preiskavah, kar lahko poveča tveganje za okužbe
- nizke ravni kalija pri krvnih preiskavah (hipokaliemija)
- krvavitve iz nosu (epistaksa)
- bolečina v grlu
- krvavitev v prebavilih, npr. v želodcu, danki ali črevesju (gastrointestinalna krvavitev)
- predrtje želodca (gastrointestinalna perforacija)
- zvišane ravni encimov trebušne slinavke pri krvnih preiskavah (kar je lahko znak težav s trebušno slinavko)
- zobobol, bolečine v dlesnih ali ustnicah (bolečine v ustni votlini)
- izpuščaj
- sor v ustih (vnetje sluznice)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- otekanje možganov, ki je lahko reverzibilno (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)
- bolečina v predelu želodca, slabost, bruhanje in povišana telesna temperatura, kar so lahko simptomi vnetja trebušne slinavke (pankreatitis)
- huda bolečina v zgornjem desnem ali osrednjem delu trebuha, slabost in bruhanje, kar so lahko simptomi vnetja žolčnika (holecistitis)
- zapoznelo celjenje ran

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- nenadna huda bolečina v trebuhu, prsnem košu ali hrbtu, kar je lahko simptom raztrganine stene aorte (disekcija aorte)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila FRUZAQLA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki plastenke poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo FRUZAQLA

FRUZAQLA 1 mg trde kapsule

- Učinkovina je frukintinib. Ena trda kapsula vsebuje 1 mg frukintiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Vsebina kapsule: koruzni škrob, mikrokristalna celuloza (E 460), smukec (E 553b)
 - Ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E 171), barvilo tartrazin (E 102), barvilo sončno rumeno FCF (E 110)
 - Tiskarsko črnilo: šelak (E 904), propilenglikol (E 1520), kalijev hidroksid, črni železov oksid (E 172).

FRUZAQLA 5 mg trde kapsule

- Učinkovina je frukintinib. Ena trda kapsula vsebuje 5 mg frukintiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Vsebina kapsule: koruzni škrob, mikrokristalna celuloza (E 460), smukec (E 553b)
 - Ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E 171), barvilo alura rdeče AC (E 129), barvilo briljantno modro FCF (E 133)
 - Tiskarsko črnilo: šelak (E 904), propilenglikol (E 1520), kalijev hidroksid, črni železov oksid (E 172).

Izgled zdravila FRUZAQLA in vsebina pakiranja

FRUZAQLA 1 mg trde kapsule (približna dolžina 16 mm) so bele z rumenim pokrovčkom, z natisnjeno oznako „HM013” nad „1mg”.

FRUZAQLA 5 mg trde kapsule (približna dolžina 19 mm) so bele z rdečim pokrovčkom, z natisnjeno oznako „HM013” nad „5mg”.

Vsaka plastenka vsebuje 21 trdih kapsul in sušilno sredstvo. Sušilno sredstvo je snov, ki vpija vlago, nasuta v majhnem vsebniku, za zaščito kapsul pred vlago.

Sušilno sredstvo hranite v plastenki. Ne zaužijte sušilnega sredstva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.