RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FRUZAQLA 1 mg capsule rigide
FRUZAQLA 5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

FRUZAQLA 1 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 1 mg di fruquintinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida da 1 mg contiene 0,0247 mg del colorante tartrazina (E102) e 0,0004 mg del colorante giallo tramonto FCF/giallo arancio S (E110).

FRUZAQLA 5 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di fruquintinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula rigida da 5 mg contiene 0,1829 mg del colorante rosso allura AC (E129).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

FRUZAQLA 1 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina opaca, formato 3 (lunghezza approssimativa 16 mm) con testa gialla e corpo bianco con stampigliato "HM013" sopra a "1mg" con inchiostro nero.

FRUZAQLA 5 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina opaca, formato 1 (lunghezza approssimativa 19 mm) con testa rossa e corpo bianco con impresso "HM013" sopra a "5mg" con inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

FRUZAQLA, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro del colon-retto metastatico (mCRC) che sono stati precedentemente trattati con le terapie standard disponibili, incluse

le chemioterapie a base di fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, agenti anti-VEGF e agenti anti-EGFR e che hanno manifestato progressione o sono risultati intolleranti al trattamento con trifluridina-tipiracil o con regorafenib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con FRUZAQLA deve essere iniziato da un medico esperto nella somministrazione di terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata di fruquintinib è 5 mg (una capsula da 5 mg), una volta al giorno, approssimativamente ogni giorno alla stessa ora, per 21 giorni consecutivi, seguiti da un periodo di interruzione di 7 giorni, in modo da realizzare un ciclo completo di 28 giorni.

Durata del trattamento

Il trattamento con fruquintinib deve essere continuato fino a progressione di malattia o al manifestarsi di una inaccettabile tossicità.

Dosi saltate o vomito

Se una dose è stata dimenticata da meno di 12 ore, deve essere assunta e la dose successiva deve essere assunta come programmato.

Se una dose è stata dimenticata da più di 12 ore, deve essere saltata e la dose successiva deve essere assunta come programmato.

In caso di vomito dopo l'assunzione di una dose, il paziente non deve ripetere la dose lo stesso giorno, ma deve proseguire con la dose abituale prescritta il giorno successivo.

Adattamenti della dose, in caso di reazioni avverse

La dose deve essere modificata sulla base della sicurezza e della tollerabilità. Nei pazienti non in grado di tollerare una dose di 3 mguna volta al giorno, fruquintinib deve essere definitivamente interrotto . In caso di reazioni avverse, il programma raccomandato di riduzione della dose è indicato nella Tabella 1.

Tabella 1: Programma raccomandato di riduzione della dose di FRUZAQLA

Programma di riduzione della dose	**Dose e programma**	**Numero e dosaggio delle capsule**
Prima riduzione della dose	4 mg una volta al giorno	Quattro capsule da 1 mg una volta al giorno
Seconda riduzione della dose	3 mg una volta al giorno	Tre capsule da 1 mg una volta al giorno

In caso di reazioni avverse, le modifiche della dose raccomandata sono indicate nella Tabella 2.

Tabella 2: Modifica della dose raccomandata per FRUZAQLA in caso di reazioni avverse

Reazione avversa	Gravità[1]	Modifica della dose
Ipertensione	Grado 3	• Sospendere se persiste l'ipertensione di Grado 3, nonostante l'inizio o la modifica del trattamento antipertensivo. • Se l'ipertensione ritorna al Grado 1 o al valore basale, riprendere con una dose ridotta, come indicato nella Tabella 1. Se il paziente, dopo aver assunto 3 mg al giorno, manifesta ancora ipertensione di Grado 3, interrompere definitivamente.
	Grado 4	Interrompere definitivamente.
Eventi emorragici	Grado 2	• Sospendere finché il sanguinamento non sia completamente risolto o non ritorni al Grado 1. • Riprendere con una dose ridotta, come indicato nella Tabella 1. Se il paziente, dopo aver assunto 3 mg al giorno, manifesta ancora eventi emorragici di Grado 2, interrompere definitivamente.
	Grado ≥3	Interrompere definitivamente.
Proteinuria	≥2 g/24 ore	• Sospendere finché la proteinuria non sia completamente risolta o sia <1 g/24 ore (Grado 1). • Riprendere con una dose ridotta, come indicato nella Tabella 1. Se il paziente, dopo aver assunto 3 mg al giorno, presenta ancora proteinuria ≥2 g/24 ore, interrompere definitivamente. Interrompere definitivamente per la sindrome nefrosica.
Prova di funzionalità epatica anormale	Prova di funzionalità epatica anormale di Grado 2 o 3	• Sospendere finché la prova di funzionalità epatica anormale ritorni al Grado 1 o al valore basale. • Riprendere con una dose ridotta, come indicato nella Tabella 1. Se il paziente, dopo aver assunto 3 mg al giorno, manifesta ancora anormalità di Grado 2 o 3 della prova di funzionalità epatica , interrompere definitivamente.
	Alanina aminotransferasi (ALT) aumentata o aspartato aminotransferasi (AST) aumentata, aumento di Grado ≥2 (>3 volte ULN), con contestuale bilirubina totale aumentata >2 volte ULN, in	Interrompere definitivamente.

	assenza di colestasi; prova di funzionalità epatica anormale di Grado 4	
Eritrodisestesia palmo-plantare (PPES)	Grado 2	• Somministrare il trattamento di supporto. • Sospendere finché la PPES non ritorni al Grado 1 o al valore basale. • Riprendere al medesimo livello di dose.
	Grado 3	• Somministrare il trattamento di supporto. • Sospendere finché la PPES non ritorni al Grado 1 o al valore basale. • Riprendere con una dose ridotta, come indicato nella Tabella 1. Se il paziente, dopo aver assunto 3 mg al giorno, presenta ancora PPES di Grado 3, interrompere definitivamente.
Altre reazioni avverse	Grado 3	• Sospendere finché la reazione non ritorni al Grado 1 o al valore basale. • Riprendere con una dose ridotta, come indicato nella Tabella 1. Se il paziente, dopo aver assunto 3 mg al giorno, presenta ancora altre reazioni avverse di Grado 3, interrompere definitivamente.
	Grado 4	Interrompere. Se la tossicità ritorna al Grado 1 o al valore basale ed il beneficio potenziale supera i rischi, considerare la ripresa con una dose ridotta, come indicato nella Tabella 1.

[1]Classificati sulla base dei criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del *National Cancer Institute*, versione 5.0 (NCI CTCAE v5).

<u>Popolazioni speciali</u>

Compromissione renale

Per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave, non è richiesto alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, non è richiesto alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

In pazienti con compromissione epatica grave, l'uso di FRUZAQLA non è raccomandato, poiché FRUZAQLA non è stato studiato in questa popolazione.

Anziani

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, non è richiesto alcun adattamento della dose.

Popolazione pediatrica

Nella popolazione pediatrica, non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di FRUZAQLA per l'indicazione del cancro deli colon-retto metastatico.

Modo di somministrazione

FRUZAQLA è per uso orale.

Le capsule possono essere assunte con o senza cibo e devono essere deglutite intere.

Le capsule non devono essere masticate, dissolte o aperte, poiché non sono noti i potenziali effetti di queste alterazioni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipertensione

Nei pazienti trattati con fruquintinib è stata segnalata ipertensione, inclusa crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento con fruquintinib, la preesistente ipertensione deve essere monitorata e adeguatamente controllata, in conformità alle pratiche mediche standard.

Dal punto di vista medico, l'ipertensione deve essere gestita con medicinali antipertensivi e, se necessario, con l'adattamento della dose di fruquintinib (vedere paragrafo 4.2). In caso di ipertensione che non può essere controllata con la terapia antipertensiva o in pazienti con crisi ipertensiva, fruquintinib deve essere definitivamente interrotto .

Eventi emorragici

In pazienti trattati con fruquintinib sono stati segnalati eventi emorragici, inclusi eventi a carico del tratto gastrointestinale (GI) (vedere paragrafo 4.8). In pazienti, dopo il trattamento con fruquintinib, sono stati segnalati eventi di sanguinamento gravi e talvolta fatali.

Nei pazienti a rischio di sanguinamento, compresi quelli trattati con anticoagulanti o altri medicinali concomitanti che aumentano il rischio di sanguinamento, i profili ematologici e della coagulazione devono essere monitorati in conformità alle pratiche mediche standard. In caso di sanguinamento grave che richieda un intervento medico immediato, fruquintinib deve essere definitivamente interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Perforazione gastrointestinale

Nei pazienti trattati con fruquintinib, sono stati segnalati eventi di perforazione GI, inclusi eventi fatali (vedere paragrafo 4.8).

Durante il trattamento con fruquintinib, i sintomi da perforazione GI devono essere periodicamente monitorati.

Nei pazienti che sviluppano perforazione GI, fruquintinib deve essere definitivamente interrotto .

Proteinuria

Nei pazienti trattati con fruquintinib si sono manifestati eventi di proteinuria.

Prima di iniziare e durante il trattamento con fruquintinib, la proteinuria deve essere monitorata in conformità alle pratiche mediche standard. Se il test delle urine mediante striscia reattiva rileva

proteinuria ≥2 g/24 ore, potrebbero essere necessari sospensioni, adattamenti o interruzioni della dose. Nei pazienti che sviluppano sindrome nefrosica, fruquintinib deve essere definitivamente interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Eritrodisestesia palmo-plantare (PPES)

La PPES è la reazione avversa dermatologica più frequentemente segnalata (vedere paragrafo 4.8).

Se vengono osservate reazioni cutanee di Grado ≥2, potrebbero essere necessari sospensioni, adattamenti o interruzioni della dose (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Negli studi clinici è stata segnalata PRES in 1 paziente (0,1%) trattato con fruquintinib (vedere anche paragrafo 4.8). La PRES è una rara condizione neurologica che può manifestarsi con cefalea, crisi epilettiche, letargia, confusione, funzione mentale alterata, cecità e altri disturbi visivi o neurologici, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES richiede la conferma mediante risonanza del cervello, preferibilmente risonanza magnetica (RM). Nei pazienti che sviluppano la PRES, si raccomanda l'interruzione di fruquintinib, insieme al controllo dell'ipertensione e alla gestione medica di supporto degli altri sintomi.

Guarigione delle ferite compromessa

Negli studi clinici, in 1 paziente (0,1%), trattato con fruquintinib, è stata segnalata una compromissione della guarigione delle ferite.

Ai pazienti, prima di un intervento chirurgico, bisogna che sia raccomandato di sospendere fruquintinib per almeno 2 settimane. Fruquintinib non deve essere ripreso per almeno 2 settimane dopo un intervento chirurgico, come clinicamente indicato quando vi è evidenza di un'adeguata guarigione delle ferite.

Eventi tromboembolici arteriosi e venosi

Si raccomanda di evitare di iniziare il trattamento con fruquintinib nei pazienti con anamnesi di eventi tromboembolici (incluse trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) nei precedenti 6 mesi o anamnesi di ictus e/o attacco ischemico transitorio nei precedenti 12 mesi. Se si sospetta una trombosi arteriosa, fruquintinib deve essere interrotto immediatamente.

Eccipienti

Le capsule di fruquintinib da 1 mg contengono il colorante tartrazina (E102) e il colorante giallo tramonto FCF/giallo arancio S (E110), che possono causare reazioni allergiche.

Le capsule di fruquintinib da 5 mg contengono il colorante rosso allura AC (E129), che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di fruquintinib

Induttori del CYP3A

La co-somministrazione di fruquintinib con rifampicina (un potente induttore del CYP3A), 600 mg una volta al giorno, ha ridotto l'AUC_{inf} di fruquintinib del 65% e ha ridotto la C_{max} del 12%. Deve essere evitato l'uso concomitante di fruquintinib con induttori forti e moderati del CYP3A.

Inibitori del CYP3A

La co-somministrazione di fruquintinib con itraconazolo (un potente inibitore del CYP3A), 200 mg due volte al giorno, non ha prodotto variazioni clinicamente significative nell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) e nella C_{max} di fruquintinib. Non è necessario alcun adattamento della dose di fruquintinib durante l'uso concomitante con inibitori del CYP3A.

Agenti che riducono l'acidità gastrica

La co-somministrazione di fruquintinib con rabeprazolo (un inibitore di pompa protonica), 40 mg una volta al giorno, non ha provocato variazioni clinicamente significative dell'AUC di fruquintinib. Non è necessario alcun adattamento della dose di fruquintinib durante l'uso concomitante con agenti che riducono l'acidità gastrica.

Effetto di fruquintinib sulla farmacocinetica di altri medicinali

Medicinali che sono substrati della glicoproteina P (P-gp)

La co-somministrazione di una dose singola di dabigatran etexilato 150 mg (un substrato della P-gp) con una dose singola di fruquintinib 5 mg, ha ridotto l'AUC di dabigatran del 9%. Per i substrati della P-gp, non è raccomandato alcun adattamento della dose durante l'uso concomitante con fruquintinib.

Medicinali che sono substrati della proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP)

La co-somministrazione di una dose singola da 10 mg di rosuvastatina (un substrato della BCRP) con una dose singola da 5 mg di fruquintinib, ha ridotto l'AUC della rosuvastatina del 19%. Per i substrati della BCRP, non è raccomandato alcun adattamento della dose durante l'uso concomitante con fruquintinib .

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di fruquintinib.

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di fruquintinib nelle donne in gravidanza.

Sulla base del suo meccanismo d'azione, fruquintinib può potenzialmente causare danni al feto. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva, incluse malformazioni fetali (vedere paragrafo 5.3). FRUZAQLA non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con fruquintinib.

Se fruquintinib viene utilizzato durante la gravidanza o se la paziente è in stato di gravidanza durante il trattamento, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

La sicurezza circa l'uso di fruquintinib durante l'allattamento, non è stata stabilita. Non è noto se fruquintinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non sono disponibili dati ottenuti sugli animali circa l'escrezione di fruquintinib nel latte di animali. Il rischio per i neonati /lattanti allattati non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per 2 settimane dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di fruquintinib sulla fertilità umana. I risultati degli studi sugli animali indicano che fruquintinib può compromettere la fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fruquintinib altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito della somministrazione di fruquintinib, potrebbe manifestarsi stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono ipertensione (49,3%), anoressia (35,6%), proteinuria (35,5%), PPES (34,6%), ipotiroidismo (32,4%), disfonia (28,6%), diarrea (26,3%) e astenia (24,5%).

Le reazioni avverse più comuni di Grado ≥3 sono ipertensione (19,1%) e PPES (8,3%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono emorragia gastrointestinale (1,5%), infezione polmonare (1,5%), ipertensione (1,5%) e perforazione gastrointestinale (1,3%).

La frequenza di interruzione del trattamento dovuta a reazioni avverse è del 7,6%. La reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione del trattamento è stata la proteinuria (1,6%).

La frequenza della riduzione della dose dovuta a reazioni avverse è del 20,5%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla riduzione della dose sono state PPES (6,4%), ipertensione (3,7%) e proteinuria (3,4%).

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse si basa su dati aggregati ottenuti da studi clinici condotti su 911 pazienti con mCRC precedentemente trattato. I pazienti sono stati esposti ad almeno 1 dose (5 mg) di fruquintinib, in monoterapia (5 mg una volta al giorno per 3 settimane di trattamento/1 settimana di sospensione), per un periodo medio di 3,68 mesi.

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici o nell'uso successivo all'immissione in commercio di fruquintinib, sono elencate nella Tabella 3, sulla base della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate sulla base della frequenza, a partire dalle reazioni più frequenti. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000) e frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili successivamente all'immissione in commercio). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3: Reazioni avverse osservate in pazienti con mCRC, trattati con fruquintinib (N=911)

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazioni avverse Tutti i gradi
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione polmonare Infezione delle vie respiratorie superiori[1] Infezioni batteriche[2]
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia[3]
	Comune	Leucopenia[4] Neutropenia[5]

Patologie endocrine	Molto comune	Ipotiroidismo[6]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Anoressia[7]
	Comune	Ipokaliemia
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile*
Patologie vascolari	Molto comune	Ipertensione[8]
	Non nota	Dissecazione dell'aorta†
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Disfonia[9]
	Comune	Epistassi Faringodinia[10]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea Stomatite[11]
	Comune	Emorragia gastrointestinale[12] Perforazione gastrointestinale[13] Enzimi pancreatici aumentati[14] Dolore orale[15]
	Non comune	Pancreatite[16]
Patologie epatobiliari	Molto comune	Aspartato aminotransferasi aumentata Bilirubina totale aumentata[17] Alanina aminotransferasi aumentata
	Non comune	Colecistite[18]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eritrodisestesia palmo-plantare
	Comune	Eruzione cutanea[19]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Fastidio muscoloscheletrico[20] Artralgia
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Proteinuria[21]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia Stanchezza
	Comune	Infiammazione della mucosa
	Non comune	Guarigione delle ferite compromessa*, [22]

I dati di sicurezza si basano su tutti i pazienti con mCRC che hanno ricevuto almeno 1 dose (5 mg) di fruquintinib in monoterapia, (5 mg una volta al giorno per 3 settimane di trattamento/1 settimana di sospensione), nei seguenti studi aggregati: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2, inclusa la coorte giapponese per la valutazione preliminare della sicurezza, in aperto; 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Segnalata negli studi clinici e nel contesto successivamente all'immissione in commercio.

†Segnalata nel contesto successivamente all'immissione in commercio.

I seguenti termini rappresentano un gruppo di eventi correlati che descrivono una condizione medica anziché un singolo evento:

[1]L'infezione delle vie respiratorie superiori include nasofaringite, faringite, infezione delle vie respiratorie superiori

[2]Le infezioni batteriche includono batteriuria asintomatica, infezione batterica, batteriuria, cellulite, colite da Clostridium difficile, infezione da Clostridium difficile, sepsi da Enterobacter, infezione delle vie urinarie da Escherichia, follicolite, foruncolo, paronichia, faringite streptococcica, batteriemia streptococcica, infezione batterica delle vie urinarie, infezione stafilococcica delle vie urinarie

[3]Trombocitopenia include conta delle piastrine diminuita e trombocitopenia

[4]Leucopenia include leucopenia, conta leucocitaria diminuita

[5]Neutropenia include neutropenia, conta dei neutrofili diminuita

[6]Ipotiroidismo include ormone tireostimolante ematico aumentato, ipotiroidismo

[7]Anoressia include appetito ridotto, calo ponderale

[8]Ipertensione include pressione arteriosa diastolica aumentata, pressione arteriosa aumentata, ipertensione diastolica, ipertensione, crisi ipertensiva

[9]Disfonia include afonia, disfonia

[10]Faringodinia include fastidio della laringe, dolore della laringe, fastidio orofaringeo, dolore orofaringeo

[11]Stomatite include ulcera aftosa, ulcerazione gengivale, ulcerazione della bocca, stomatite, ulcerazione della lingua

[12]Emorragia gastrointestinale include emorragia anale, emorragia anastomotica, emorragia gastrica, emorragia gastrointestinale, ematochezia, emorragia delle emorroidi, emorragia intestinale, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore, emorragia rettale, emorragia del tratto gastrointestinale superiore
[13]Perforazione gastrointestinale include perforazione gastrica, perforazione di ulcera gastrica, perforazione gastrointestinale, perforazione intestinale, perforazione dell'intestino crasso, perforazione del retto, perforazione dell'intestino tenue
[14]Enzimi pancreatici aumentati include amilasi aumentata, iperamilasemia, iperlipasemia, lipasi aumentata
[15]Dolore orale include dolore gengivale, dolore orale, mal di denti
[16]La pancreatite include pancreatite, pancreatite acuta
[17]Bilirubina totale aumentata include bilirubina coniugata aumentata, bilirubina ematica aumentata, bilirubina ematica non coniugata aumentata, iperbilirubinemia, itterizia, ittero colestatico
[18]Colecistite include colecistite, colecistite acuta, colecistite infettiva
[19]Eruzione cutanea include eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa
[20]Fastidio muscoloscheletrico include dolore osseo, spasmi muscolari, dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore a un arto
[21]Proteinuria include albuminuria, proteine urinarie presenti, proteinuria
[22]Guarigione delle ferite compromessa include guarigione compromessa, deiscenza di ferita

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Per le seguenti reazioni avverse selezionate, i dati si basano su pazienti che hanno ricevuto almeno 1 dose (5 mg) di fruquintinib (5 mg una volta al giorno per 3 settimane di trattamento/1 settimana di sospensione), in tre studi randomizzati controllati con placebo (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

Ipertensione

Nel braccio con fruquintinib, l'ipertensione è stata segnalata nel 47,4% dei pazienti. Circa la metà di questi eventi si è manifestata durante le prime 2 settimane, dopo l'inizio del trattamento con fruquintinib. Nel braccio con fruquintinib, Eventi di ipertensione di Grado ≥3 sono stati segnalati nel 18,4% dei pazienti. Nei pazienti trattati con fruquitinib, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 15 giorni (intervallo: da 1 giorno a 7,6 mesi). Tre pazienti (0,4%) trattati con fruquintinib hanno manifestato crisi ipertensiva. La maggior parte degli eventi è migliorata o si è risolta a seguito dell'interruzione o della riduzione della dose, che si è manifestata, rispettivamente, nel 3,1% e nel 3,7% dei pazienti. Nello 0,5% dei pazienti l'ipertensione ha portato alla permanente interruzione del trattamento.

Eventi emorragici

Eventi emorragici sono stati segnalati nel 26,5% dei pazienti nel braccio con fruquintinib e nel 14,6% nel braccio con placebo. Nei pazienti trattati con fruquintinib, la maggior parte degli eventi emorragici è stata di gravità da lieve a moderata (nel braccio con fruquintinib, l'incidenza degli eventi emorragici di Grado ≥3 è stata del 2,0%). Nei pazienti trattati con fruquintinib, il tempo mediano di insorgenza è stato di 23 giorni (intervallo: da 1 giorno a 9.8 mesi). Nel braccio con fruquintinib, nello 0,5% dei pazienti, sono stati segnalati eventi emorragici fatali. L'incidenza di eventi emorragici che hanno portato all'interruzione della dose è stata dell'1,2%. Le reazioni emorragiche più comuni sono state emorragia gastrointestinale (7%) ed epistassi (5,6%). L'evento emorragico grave più frequentemente segnalato, è stato l'emorragia gastrointestinale, segnalata nell'1,5% dei pazienti, nel braccio con fruquintinib, rispetto allo 0,5% nel braccio con placebo.

Perforazione gastrointestinale (GI)

Nel braccio con fruquintinib, nell'1,5% dei pazienti sono stati segnalati eventi di perforazione gastrointestinale. Nello 0,1% dei pazienti trattati con fruquintinib, sono stati segnalati casi di perforazione GI fatale. L'evento di perforazione GI più comune è stato la perforazione intestinale (0,8%). L'incidenza di eventi di perforazione GI che hanno portato all'interruzione della dose è stata dell'1,0%.

Proteinuria

Nel braccio con fruquintinib, proteinuria è stata segnalata nel 32,9% dei pazienti. Nei pazienti trattati con fruquintinib, la maggior parte degli eventi di proteinuria è stata di gravità da lieve a moderata (nel braccio con fruquintinib, l'incidenza degli eventi di proteinuria di Grado ≥3 è stata del 2,8%). Nei pazienti trattati con fruquintinib, il tempo mediano di insorgenza è stato di 28 giorni (intervallo: da 6 giorni a 1,3 anni). La maggior parte degli eventi è migliorata o si è risolta dopo l'interruzione o la riduzione della dose. Nell'1,8% dei pazienti trattati con fruquintinib, la proteinuria ha portato all'interruzione permanente del trattamento.

Eritrodisestesia palmo-plantare (PPES)

Nel braccio con fruquintinib, nel 32,7% dei pazienti è stata segnalata eritrodisestesia palmo-plantare . Nel braccio con fruquintinib, l'incidenza della PPES di Grado ≥3 è stata dell'8,5%. Nei pazienti trattati con fruquintinib, il tempo mediano di insorgenza è stato di 20 giorni (intervallo: da 1 giorno a 7,4 mesi). La maggior parte degli eventi è migliorata o si è risolta a seguito dell'interruzione o della riduzione della dose, che si è verificata, rispettivamente, nel 6,4% e nel 6,3% dei pazienti. Nello 0,5% dei pazienti trattati per la PPES, si è arrivati all'interruzione permanente del trattamento.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Negli studi clinici, nei pazienti che hanno ricevuto fruquintinib in monoterapia, è stato segnalato un caso (0,1%) di PRES (Grado 4) . La PRES è stata segnalata anche nell'esperienza successiva all'immissione in commercio. Tutti gli eventi di PRES si sono risolti dopo il trattamento e l'interruzione della dose.

Ipotiroidismo

Nel braccio con fruquintinib, l'ipotiroidismo è stato segnalato nel 31,5% dei pazienti. Nel braccio con fruquintinib, l'incidenza della disfunzione tiroidea di Grado ≥3 è stata bassa (0,3%). Nei pazienti trattati con fruquintinib, il tempo mediano di insorgenza è stato di 56 giorni (intervallo: da 18 giorni a 1,4 anni). Nessun evento ha portato alla riduzione o all'interruzione della dose.

Infezioni

Nel braccio fruquintinib, sono state segnalate infezioni nel 23,4% dei pazienti e 13,3% nel braccio placebo. Nei pazienti trattati con fruquintinib, la maggior parte degli eventi infettivi è stata di gravità da lieve a moderata (nel braccio con fruquintinib, l'incidenza delle infezioni di Grado ≥3 è stata pari al 6%). Nel braccio fruquintinib, sono stati segnalati infezioni gravi nel 4,1% ed eventi infettivi fatali nell'1,0% dei pazienti. L'incidenza delle infezioni che hanno portato all'interruzione della dose è risultata pari allo 0,9%. L'evento infettivo più comune è stato l'infezione delle vie respiratorie superiori (5,0%). L'infezione grave segnalata con maggiore frequenza è stata l'infezione polmonare (1,4%).

Prova di funzionalità epatica anormale

Nel 36,4% dei pazienti nel braccio fruquintinib e nel 23,5% nel braccio placebo, sono state segnalate prove di funzionalità epatica anormali.. Nei pazienti trattati con fruquintinib, la maggior parte delle patologie epatobiliari è stata di gravità da lieve a moderata (nel braccio fruquintinib, l'incidenza della prova di funzionalità epatica anormale di Grado ≥3, era pari all'8,8%). Gli eventi più comuni della prova di funzionalità epatica anormale sono stati AST aumentata (18,1%), bilirubina totale aumentata (18,3%) e ALT aumentata (15,5%). Nei pazienti trattati con fruquintinib, il tempo mediano di insorgenza è stato di 28 giorni (intervallo: da 4 giorni a 12 mesi). Nel braccio fruquintinib, nel 2,3% dei pazienti sono state segnalate prove di funzionalità epatica anormali severe e nello 0,3% dei pazienti prove di funzionalità epatica anormali fatali . Prove di funzionalità epatica anormali hanno portato all'interruzione e alla riduzione della dose, rispettivamente nel 4,6% e nel 2,0% dei pazienti, nonché all'interruzione permanente nell'1,5% dei pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, la dose più alta di fruquintinib studiata è stata di 6 mg al giorno.
Gli effetti del sovradosaggio da fruquintinib non sono noti e non esiste un antidoto noto per il sovradosaggio da fruquintinib. In caso di sovradosaggio, interrompere fruquintinib, adottare misure generali di supporto e mantenere il paziente in osservazione fino alla stabilizzazione clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della tirosin-chinasi del recettore del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR), codice ATC: L01EK04

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Fruquintinib è un inibitore selettivo della tirosin chinasi dei recettori del VEGFR -1, -2 e -3, con effetti antitumorali derivanti dalla soppressione dell'angiogenesi tumorale.

Elettrofisiologia del cuore

Con il dosaggio raccomandato di fruquintinib non è stato osservato alcun intervallo QT prolungato, corretto per la frequenza cardiaca (QTc) (>10 millisecondi). Un'analisi concentrazione-QT (N=205), non ha mostrato evidenza di un'associazione tra le concentrazioni plasmatiche di fruquintinib e le variazioni dell'intervallo QTc, rispetto al basale.

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio di fase III randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco (FRESCO-2) l'efficacia e la sicurezza di fruquintinib, associate alla migliore terapia di supporto (BSC), sono state valutate in pazienti con mCRC precedentemente trattato con, ma non limitato a, chemioterapie a base di oxaliplatino o irinotecan. Nello studio FRESCO-2, l'efficacia clinica di fruquintinib è descritta di seguito.

Studio FRESCO-2

In uno studio multicentrico globale di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (FRESCO-2), l'efficacia clinica e la sicurezza di fruquintinib sono state valutate su 691 pazienti con mCRC precedentemente trattati con terapie standard approvate, tra cui chemioterapia a base di fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan; terapia biologica anti-VEGF; terapia anti-EGFR in caso di RAS *wild type,* e in progressione in corso di, o intolleranti, a trifluridina/tipiracil e/o regorafenib. I pazienti sono stati considerati intolleranti a trifluridina/tipiracil o regorafenib se avevano ricevuto almeno 1 dose di uno dei due agenti e avevano interrotto la terapia per ragioni diverse dalla progressione della malattia. I pazienti con tumori MSI-H o dMMR erano stati precedentemente trattati con inibitori dei checkpoint immunitari, mentre i pazienti con tumori con mutazione BRAF V600E erano stati precedentemente trattati con un inibitore di BRAF, se approvato e disponibile nel Paese o nell'area geografica di ciascun paziente. La randomizzazione è stata stratificata sulla base della

precedente terapia (trifluridina/tipiracil rispetto a regorafenib, rispetto alla combinazione di trifluridina/tipiracil e regorafenib), stato RAS (*wild type,* rispetto a mutante) e durata della malattia metastatica (≤18 mesi rispetto a >18 mesi).

Sono stati esclusi i pazienti con stato di validità fisica *(performance status)* ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group)* ≥2, frazione ventricolare sinistra ≤50%, pressione arteriosa sistolica >140 mm Hg o pressione arteriosa diastolica >90 mm Hg, proteine nelle urine ≥1 g/24 ore o peso corporeo <40 kg. L'obiettivo primario di efficacia *(primary endpoint)* era la sopravvivenza complessiva (OS). L'obiettivo chiave di efficacia secondario *(secondary endpoint)* era la sopravvivenza libera da progressione (PFS; valutata dallo sperimentatore attraverso i Criteri di Valutazione della Risposta nei Tumori Solidi *[Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST]*, versione 1.1) e altri obiettivi di efficacia secondari *(secondary endpoints)* di supporto includevano il tasso di controllo della malattia.

In totale, 691 pazienti sono stati randomizzati (2:1) per ricevere fruquintinib 5 mg per via orale, una volta al giorno (N=461), più BSC o placebo per via orale, una volta al giorno (N=230), più BSC (di seguito indicati, rispettivamente, come fruquintinib e placebo), per 21 giorni di terapia seguiti da 7 giorni di sospensione della terapia, per un totale di 28 giorni di ciclo di trattamento completo.

Tra i 691 pazienti randomizzati, l'età mediana era di 64 anni (intervallo: da 25 a 86 anni), di cui il 47% ≥65 anni. Il 55,7% dei pazienti era di sesso maschile, l'80,9% caucasico e presentava uno stato di validità fisica *(performance status)* secondo l'ECOG (ECOG *performance status)* pari a 0 (43,1%) o a 1 (56,9%). All'ingresso nello studio, il gene tumorale RAS (ceppo selvatico/*wild type)* è stato evidenziato nel 36,9% dei pazienti. La durata mediana della malattia metastatica era di 39 mesi (intervallo: da 6 mesi a 16,1 anni). Il numero mediano di linee terapeutiche precedenti per la malattia metastatica era 4 (intervallo: da 2 a 16).

Il 96,4% dei pazienti, oltre al trattamento con chemioterapia a base di fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, aveva ricevuto una precedente terapia anti-VEGF, il 38,8% aveva ricevuto una precedente terapia anti-EGFR, il 52,2% aveva ricevuto trifluridina/tipiracil, l'8,4% aveva ricevuto regorafenib, il 39,4% aveva ricevuto sia trifluridina/tipiracil che regorafenib, il 4,6% aveva ricevuto immunoterapia e il 2,3% aveva ricevuto un inibitore di BRAF.

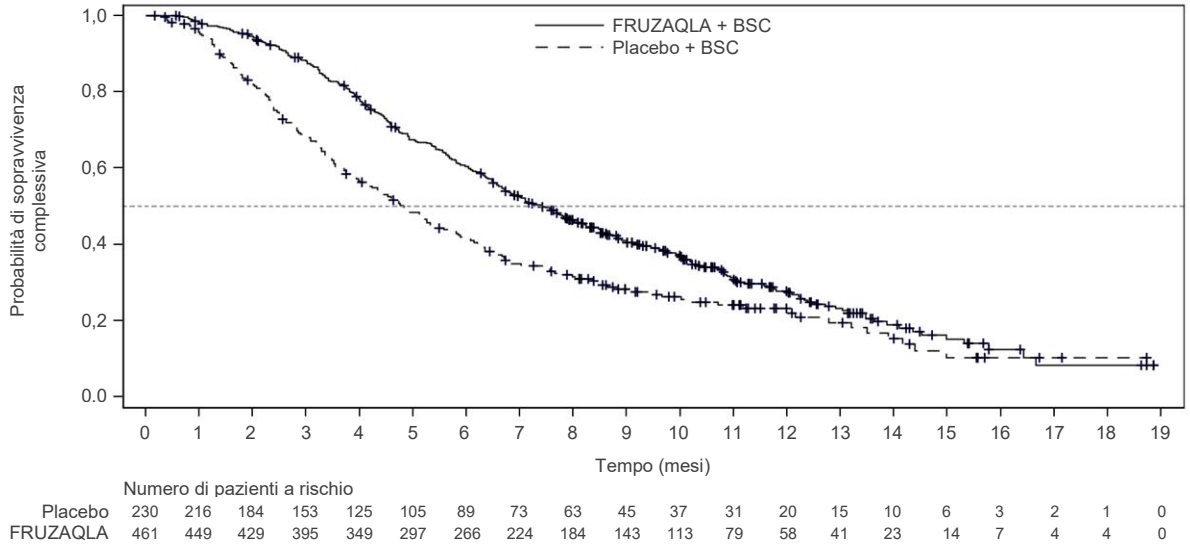
Nello studio FRESCO-2, l'aggiunta di fruquintinib alla BSC ha comportato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS e della PFS, rispetto al placebo più BSC (vedere Tabella 4 e Figura 1).

Tabella 4: Risultati di efficacia ottenuti dallo studio FRESCO-2

Obiettivo *(endpoint)*	**Fruquintinib (N=461)**	**Placebo (N=230)**
OS		
Mediana in mesi (IC al 95%)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Hazard ratio[1] (IC al 95%)	0,66 (0,55; 0,80)	
Valore *p*[2]	<0,001	
PFS[3]		
Mediana in mesi (IC al 95%)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Hazard ratio[1] (IC al 95%)	0,32 (da 0,27 a 0,39)	
Valore *p*[2]	<0,001	

Abbreviazioni: IC: intervallo di confidenza; HR: hazard ratio; N: numero di pazienti; OS: sopravvivenza complessiva; PFS: sopravvivenza libera da progressione
La OS e la PFS mediane sono state calcolate utilizzando il metodo Kaplan-Meier.
[1]L'HR e il relativo IC al 95% sono stati stimati utilizzando il modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato (tenendo conto dei fattori di stratificazione), nel cui modello, il braccio di trattamento è l'unica covariata.
[2]Il valore *p* (a due code) è stato calcolato utilizzando il test dei ranghi logaritmici stratificato per tenere conto dei fattori di stratificazione.
[3]Valutata dallo sperimentatore mediante RECIST, versione 1.1.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier, nello studio FRESCO-2, per la sopravvivenza complessiva



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con FRUZAQLA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il cancro del colon-retto metastatico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di fruquintinib, il tempo mediano per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di fruquintinib (T_{max}) è risultato di circa 2 ore. Fruquintinib ha mostrato un secondo picco di assorbimento circa 24 ore dopo la somministrazione del farmaco. Ripetendo la somministrazione una volta al giorno, l'esposizione a fruquintinib (C_{max} e AUC_{0-24h}) ha mostrato un aumento proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi da 1 a 6 mg (da 0,2 a 1,2 volte la dose raccomandata). In pazienti con tumori solidi avanzati, a seguito della somministrazione di fruquintinib, 5 mg una volta al giorno, per 21 giorni con 7 giorni di sospensione in ciascun ciclo di 28 giorni, lo stato stazionario di fruquintinib è stato raggiunto dopo 14 giorni e l'accumulo medio basato su AUC_{0-24h} è risultato 4 volte quello di una singola dose. Alla dose raccomandata di 5 mg di fruquintinib, allo stato stazionario, la media geometrica (%CV) di C_{max} e AUC_{0-24h} per fruquintinib, è risultata rispettivamente 300 ng/mL (28%) e 5 880 ng*h/mL (29%).

Effetto del cibo

Nei soggetti sani, rispetto allo stato di digiuno, un pasto ricco di grassi non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di fruquintinib. Fruquintinib può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione di fruquintinib è di circa 48,5 L. Il legame di fruquintinib alle proteine plasmatiche è di circa il 95% *in vitro* e si lega principalmente all'albumina sierica umana.

Biotrasformazione

Fruquintinib è metabolizzato da più enzimi, inclusi i sistemi enzimatici CYP450 (sottofamiglie CYP3A e CYP2C) e non-CYP450. Lo studio *in vivo* sul metabolismo e sull'equilibrio di massa di fruquintinib marcato con [14C], ha mostrato che fruquintinib è presente nel plasma umano principalmente nella sua forma immodificata, responsabile di circa il 72% dell'esposizione totale nel plasma, mentre il metabolita *N*-demetilato di fruquintinib, mediato da CYP3A4, è responsabile di circa il restante 17% dell'esposizione totale nel plasma. Altre vie metaboliche includono la mono-ossidazione multisito, la *O*-demetilazione, la *N*-demetilazione, l'anello *O*-dechinazolinico e l'idrolisi ammidica. I metaboliti della fase II sono principalmente i coniugati di acido glucuronico e acido solforico dei prodotti di fase I.

Studi in vitro

Enzimi del citocromo P450
CYP3A4 è il principale enzima tra le isoforme CYP coinvolte nel metabolismo di fruquintinib, con contributi minori da parte di CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. Fruquintinib, a concentrazioni rilevanti da un punto di vista terapeutico, non è un inibitore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A, né un induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP3A.

Sistemi di trasporto
Fruquintinib non è un substrato della glicoproteina-P (P-gp), della proteina di trasporto degli anioni organici (*organic anion transport protein* - OATP)1B1 o OATP1B3. Fruquintinib, *in vitro,* ha inibito, in maniera dose-dipendente, la glicoproteina-P (P-gp) e la proteina di resistenza al cancro della mammella (*breast cancer resistance protein* - BCRP) e ha dimostrato solubilità acquosa dipendente dal pH. Fruquintinib, a concentrazioni rilevanti da un punto di vista terapeutico, non è un inibitore di OATP1B1, OATP1B3, trasportatore di anioni organici (OAT)1, OAT3, trasportatore di cationi organici (*organic cation transporter* - OCT)2, proteina di estrusione multifarmaco e di tossine (*multidrug and toxin extrusion protein* - MATE)1 o MATE2-K.

Eliminazione

In pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, dopo la somministrazione una volta al giorno, allo stato stazionario *(steady-state)* la *clearance* apparente (CL/F) di fruquintinib è 14,8 mL/min . L'emivita media di eliminazione di fruquintinib è di circa 42 ore.

In soggetti sani, dopo la somministrazione di una singola dose di fruquintinib radiomarcata da 5 mg, circa il 60% della dose è stato recuperato nelle urine (0,5% della dose come fruquintinib immodificato) e il 30% della dose è stato recuperato nelle feci (5% della dose come fruquintinib immodificato).

Popolazioni particolari

Compromissione renale

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, la compromissione renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina [CrCL] da 30 a 89 mL/min), non ha avuto un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di fruquintinib. In uno studio di farmacocinetica, l'$AUC_{0\text{-}inf}$ e la C_{max} di fruquintinib non legato erano simili nei soggetti con compromissione renale moderata (CrCL 30-59 mL/min, N = 8) o severa (CrCL 15-29 mL/min, N = 8), rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale (CrCL ≥90 mL/min, N = 8).

Compromissione epatica

Sulla base delle analisi di farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di fruquintinib tra pazienti con funzionalità epatica normale e pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale ≤ULN con AST maggiore di

ULN o bilirubina totale compresa tra >1 e 1,5 volte ULN con qualsiasi AST). In soggetti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B), sulla base di uno studio farmacocinetico dedicato alla compromissione epatica, a seguito della somministrazione di una singola dose orale da 2 mg di fruquintinib, non sono state osservate differenze clinicamente significative dell'AUC, normalizzata per la dose di fruquintinib, rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica.

Età, peso corporeo, sesso o etnia

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno mostrato che l'età (da 18 a 82 anni), il peso corporeo (da 48 a 108 kg), il sesso o l'etnia non hanno avuto un impatto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di fruquintinib.

Popolazione pediatrica

In pazienti di età inferiore a 18 anni, non sono stati condotti studi di farmacocinetica con fruquintinib.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sulla tossicità a dose ripetuta e riproduttiva, a concentrazioni plasmatiche medie di fruquintinib, inferiori alle concentrazioni terapeutiche umane previste, è stata osservata tossicità.

Tossicità a dose ripetuta

Sugli animali, negli studi di tossicità a dose ripetuta, i principali effetti sugli organi bersaglio sono stati identificati nel tratto gastrointestinale, sistema epatobiliare, sistema immunitario, sistema scheletrico (femore e denti), reni, sistema ematopoietico e ghiandola surrenale e sembrano correlati alla farmacologia dell'inibizione del VEFGR e/o all'interruzione della via del segnale del VEGF. Tutti i risultati si sono mostrati reversibili dopo 4 settimane senza trattamento, ad eccezione del sistema scheletrico (denti spezzati/caduti).

Compromissione della fertilità

Nei ratti, in uno studio su fertilità e sviluppo embrionale iniziale , gli indici riproduttivi maschili e femminili risultavano ridotti con esposizioni, rispettivamente, pari a circa 3,2 e 0,8 volte l'AUC umana. Nello stesso studio sono stati osservati incrementi delle perdite preimpianto, dose-dipendenti.

Tossicità riproduttiva

Nei ratti, in uno studio sullo sviluppo embrio-fetale , a livelli di esposizione subclinici e in assenza di eccessiva tossicità materna, sono stati osservati effetti embriotossici e teratogenici, consistenti in malformazioni fetali esterne, viscerali e scheletriche. Le malformazioni hanno coinvolto principalmente testa, coda, lingua, vasi sanguigni, cuore, timo e lo scheletro in via di sviluppo (in particolare le vertebre).

Genotossicità

In studi *in vitro* e *in vivo,* nessuna evidenza di genotossicità è stata osservata.

Carcinogenesi

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con fruquintinib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Amido di mais
Cellulosa microcristallina (E460)
Talco (E553b)

Involucro della capsula (solo capsule rigide da 1 mg)

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Tartrazina (E102)
Giallo tramonto FCF/giallo arancio S (E110)

Involucro della capsula (solo capsule rigide da 5 mg)

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Rosso allura AC (E129)
Blu brillante FCF (E133)

Inchiostro di stampa

Gommalacca (E904)
Glicole propilenico (E1520)
Potassio idrossido
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) e cartuccia essiccante in HDPE contenente gel di silice. L'essiccante deve essere conservato all'interno del flacone.

Ogni flacone contiene 21 capsule rigide. Ogni flacone è confezionato in una scatola di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Classe di rimborsabilità: A – PHT

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, internista (RNRL).

Fruzaqla 1 mg capsule rigide – confezione da 21 capsule in flacone HDPE
Prezzo al pubblico: € 1.650,40

Fruzaqla 5 mg capsule rigide – confezione da 21 capsule in flacone HDPE
Prezzo al pubblico: € 6.601,60