

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FRUZAQLA 1 mg, harde capsules

FRUZAQLA 5 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

FRUZAQLA 1 mg, harde capsules

Elke harde capsule bevat 1 mg fruquintinib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke harde capsule van 1 mg bevat 0,0247 mg tartrazine (E102) en 0,0004 mg zonnegeel FCF (E110) als kleurstoffen.

FRUZAQLA 5 mg, harde capsules

Elke harde capsule bevat 5 mg fruquintinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule van 5 mg bevat 0,1829 mg Allura rood AC (E129) als kleurstof.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

FRUZAQLA 1 mg, harde capsules

Ondoorzichtige, harde gelatine capsule, maat 3 (lengte ongeveer 16 mm), met een gele bovenste helft en een witte onderste helft, bedrukt met 'HM013' boven '1mg' in zwarte inkt.

FRUZAQLA 5 mg, harde capsules

Ondoorzichtige, harde gelatine capsule, maat 1 (lengte ongeveer 19 mm), met een rode bovenste helft en een witte onderste helft, bedrukt met 'HM013' boven '5mg' in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

FRUZAQLA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC) die eerder zijn behandeld met beschikbare standaardbehandelingen, waaronder chemotherapie op basis van fluoropyrimidine, oxaliplatine en irinotecan, VEGF-remmers en EGFR-remmers en die ziekteprogressie hebben met, of intolerant zijn voor behandeling met trifluridine-tipiracil of regorafenib.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met FRUZAQLA moet worden gestart door een arts met ervaring in het toedienen van antikankerbehandeling.

Dosering

De aanbevolen dosering fruquintinib is 5 mg (1 capsule van 5 mg) eenmaal per dag, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip, gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen, waarmee een volledige cyclus uit 28 dagen bestaat.

Duur van de behandeling

De behandeling met fruquintinib moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Gemiste doses of braken

Wanneer een dosis minder dan 12 uur wordt vergeten, moet deze worden ingenomen en moet de volgende dosis volgens het schema worden ingenomen.

Wanneer een dosis meer dan 12 uur wordt vergeten, moet deze worden overgeslagen en moet de volgende dosis volgens het schema worden ingenomen.

Als een patiënt braakt na het innemen van een dosis, mag de patiënt de dosis niet herhalen op dezelfde dag, maar moet de gebruikelijke dosering volgens voorschrift worden hervat op de volgende dag.

Dosisaanpassingen bij bijwerkingen

De dosering moet worden aangepast op basis van de veiligheid en verdraagbaarheid. Fruquintinib moet permanent worden gestaakt bij patiënten die niet in staat zijn om een dosering van 3 mg eenmaal per dag te verdragen. Het aanbevolen schema voor dosisverlaging bij bijwerkingen wordt weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen schema voor dosisverlaging van FRUZAQLA

Schema voor dosisverlaging	Dosering en frequentie	Aantal en sterkte van capsules
Eerste dosisverlaging	4 mg eenmaal per dag	Vier capsules van 1 mg eenmaal per dag
Tweede dosisverlaging	3 mg eenmaal per dag	Drie capsules van 1 mg eenmaal per dag

De aanbevolen dosisaanpassingen bij bijwerkingen worden weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassing van FRUZAQLA bij bijwerkingen

Bijwerking	Ernst ¹	Dosisaanpassing
Hypertensie	Graad 3	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek de behandeling wanneer hypertensie graad 3 aanhoudt ondanks het starten of aanpassen van de antihypertensieve behandeling. Als de hypertensie herstelt tot graad 1 of tot de begintoestand, hervat de behandeling met een verlaagde dosis zoals aangegeven in tabel 1. <p>Als de patiënt nog steeds hypertensie graad 3 heeft na het gebruik van 3 mg per dag, staak de behandeling dan permanent.</p>
	Graad 4	Staak de behandeling permanent.
Bloedingsvoorvallen	Graad 2	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek de behandeling totdat de bloeding volledig verdwijnt of herstelt tot graad 1. Hervat de behandeling met een verlaagde dosis zoals aangegeven in tabel 1. <p>Als de patiënt nog steeds bloedingsvoorvallen graad 2 heeft na het gebruik van 3 mg per dag, staak de behandeling dan permanent.</p>
	Graad ≥ 3	Staak de behandeling permanent.
Proteïnurie	≥ 2 g/24 uur	<ul style="list-style-type: none"> Staak de behandeling totdat proteïnurie volledig verdwijnt of < 1 g/24 uur (graad 1) is. Hervat de behandeling met een verlaagde dosis zoals aangegeven in tabel 1. <p>Als de patiënt nog steeds proteïnurie ≥ 2 g/24 uur heeft na het gebruik van 3 mg per dag, staak de behandeling dan permanent.</p> <p>Staak de behandeling permanent bij nefrotisch syndroom.</p>

Bijwerking	Ernst ¹	Dosisaanpassing
Afwijkende leverfunctietesten	Afwijkende leverfunctietesten van graad 2 of 3	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek de behandeling totdat de afwijkende leverfunctietesten herstellen tot graad 1 of tot de begintoestand. Hervat de behandeling met een verlaagde dosis zoals aangegeven in tabel 1. <p>Als de patiënt nog steeds afwijkende leverfunctietesten graad 2 of graad 3 heeft na het gebruik van 3 mg per dag, staak de behandeling dan permanent.</p>
	Verhoging van graad ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) van alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) met gelijktijdige verhoging van totaal bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ in afwezigheid van cholestase; afwijkende leverfunctietesten van graad 4	Staak de behandeling permanent.
Palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom (PPES)	Graad 2	<ul style="list-style-type: none"> Geef ondersteunende behandeling. Onderbreek de behandeling totdat PPES herstelt tot graad 1 of tot de begintoestand. Hervat de behandeling op hetzelfde doseringsniveau.
	Graad 3	<ul style="list-style-type: none"> Geef ondersteunende behandeling. Onderbreek de behandeling totdat PPES herstelt tot graad 1 of tot de begintoestand. Hervat de behandeling met een verlaagde dosis zoals aangegeven in tabel 1. <p>Als de patiënt nog steeds PPES graad 3 heeft na het gebruik van 3 mg per dag, staak de behandeling dan permanent.</p>
Andere bijwerkingen	Graad 3	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek de behandeling totdat de bijwerking herstelt tot graad 1 of tot de begintoestand. Hervat de behandeling met een verlaagde dosis zoals aangegeven in tabel 1. <p>Als de patiënt nog steeds andere bijwerkingen graad 3 heeft na het gebruik van 3 mg per dag, staak de behandeling dan permanent.</p>
	Graad 4	<p>Staak de behandeling.</p> <p>Overweeg het hervatten van de behandeling met een verlaagde dosis zoals aangegeven in tabel 1 als de toxiciteit herstelt tot graad 1 of tot de begintoestand en het potentiële voordeel opweegt tegen de risico's.</p>

Bijwerking	Ernst¹	Dosisaanpassing
-------------------	--------------------------	------------------------

¹Geclassificeerd volgens de 'National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events' versie 5.0 (NCI CTCAE v5).

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

FRUZAQLA wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, omdat FRUZAQLA bij deze populatie niet is onderzocht.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten van 65 jaar of ouder.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van FRUZAQLA bij pediatrische patiënten voor de indicatie gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

Wijze van toediening

FRUZAQLA is bestemd voor oraal gebruik.

De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen en moeten in hun geheel worden doorgeslikt.

De capsules mogen niet worden gekauwd, opgelost of geopend, omdat de mogelijke effecten van deze veranderingen niet bekend zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypertensie

Hypertensie, inclusief hypertensieve crisis, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib (zie rubriek 4.8). Reeds bestaande hypertensie moet worden gemonitord en adequaat worden gecontroleerd in overeenstemming met standaard medische praktijken, voordat behandeling met fruquintinib wordt gestart.

Hypertensie moet medisch worden behandeld met antihypertensiva en de dosis fruquintinib moet indien nodig worden aangepast (zie rubriek 4.2). Fruquintinib moet permanent worden gestaakt bij hypertensie die niet onder controle is met antihypertensieve behandeling of bij patiënten met een hypertensieve crisis.

Bloedingsvoorvallen

Bloedingsvoorvallen zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib, waaronder voorvallen in het maag-darmstelsel (zie rubriek 4.8). Ernstige en soms fatale bloedingen zijn gemeld bij patiënten na behandeling met fruquintinib.

Hematologische en stollingsprofielen moeten worden gemonitord in overeenstemming met de standaard medische praktijken bij patiënten met een bloedingsrisico, inclusief patiënten die worden behandeld met antistollingsmiddelen of andere gelijktijdige geneesmiddelen die het risico op een bloeding verhogen. In geval van een ernstige bloeding waarvoor onmiddellijke medische interventie noodzakelijk is, moet fruquintinib permanent worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale perforatie

Voorvallen van gastro-intestinale perforatie, waaronder fatale voorvallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib (zie rubriek 4.8).

Symptomen van gastro-intestinale perforatie moeten periodiek worden gecontroleerd tijdens de behandeling met fruquintinib.

Fruquintinib moet permanent worden gestaakt bij patiënten bij wie een gastro-intestinale perforatie optreedt.

Proteïnurie

Voorvallen van proteïnurie zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib.

Proteïnurie moet voorafgaand aan de start en tijdens de behandeling met fruquintinib worden gecontroleerd in overeenstemming met de standaard medische praktijken. Als met een urinestrip proteïnurie van ≥ 2 g/24 uur wordt waargenomen, kunnen dosisonderbrekingen, -aanpassingen of staken van de behandeling noodzakelijk zijn. Fruquintinib moet permanent worden gestaakt bij patiënten bij wie nefrotisch syndroom optreedt (zie rubriek 4.2).

Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES)

PPES is de vaakst gemelde dermatologische bijwerking (zie rubriek 4.8).

Als huidreacties van graad ≥ 2 worden waargenomen, kunnen dosisonderbrekingen, -aanpassingen of staken van de behandeling noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

PRES is gemeld bij 1 patiënt (0,1%) die werd behandeld met fruquintinib in klinische onderzoeken (zie ook rubriek 4.8). PRES is een zeldzame neurologische aandoening die zich kan presenteren met hoofdpijn, insulten, lethargie, verwardheid, veranderde geestelijke vermogens, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen, met of zonder bijkomende hypertensie. Voor de diagnose PRES is bevestiging vereist door beeldvorming van de hersenen, bij voorkeur met MRI (beeldvorming met magnetische resonantie). Bij patiënten bij wie PRES optreedt, wordt staken van fruquintinib aanbevolen, samen met behandeling van hypertensie en ondersteunende medische zorg voor andere symptomen,

Vertraagde wondgenezing

Vertraagde wondgenezing is gemeld bij 1 patiënt (0,1%) die werd behandeld met fruquintinib in klinische onderzoeken.

Patiënten wordt aanbevolen om de behandeling met fruquintinib ten minste 2 weken voorafgaand aan een operatie te onderbreken. Fruquintinib mag niet eerder dan 2 weken na de operatie worden hervat, zoals klinisch geïndiceerd wanneer er bewijs is voor toereikende wondgenezing.

Arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen

Het wordt aanbevolen om het starten van behandeling met fruquintinib te vermijden bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombo-embolische voorvallen (waaronder diepveneuze trombose en longembolie) in de afgelopen 6 maanden of bij patiënten met een voorgeschiedenis van beroerte en/of transiënte ischemische aanval in de afgelopen 12 maanden. Als er een vermoeden bestaat van arteriële trombose, moet fruquintinib direct worden gestaakt.

Hulpstoffen

Fruquintinib 1 mg capsules bevatten tartrazine (E102) en zonnegeel FCF (E110), wat allergische reacties kan veroorzaken.

Fruquintinib 5 mg capsules bevatten Allura rood AC (E129), wat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van fruquintinib

CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van fruquintinib met 600 mg rifampicine (een sterke CYP3A-inductor) eenmaal per dag, verlaagde de AUC_{inf} van fruquintinib met 65% en verlaagde de C_{max} met 12%. Het gelijktijdig gebruik van fruquintinib met sterke en matige CYP3A-inductoren moet worden vermeden.

CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening van fruquintinib met 200 mg itraconazol (een sterke CYP3A-remmer) tweemaal per dag, leidde niet tot klinisch betekenisvolle veranderingen in de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) en C_{max} van fruquintinib. Er is geen dosisaanpassing van fruquintinib nodig bij gelijktijdig gebruik met CYP3A-remmers.

Antacida

Gelijktijdige toediening van fruquintinib met 40 mg rabeprazol (een protonpompremmer) eenmaal per dag leidde niet tot klinisch betekenisvolle veranderingen in de AUC van fruquintinib. Er is geen dosisaanpassing van fruquintinib nodig bij gelijktijdig gebruik van antacida.

Effect van fruquintinib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die een substraat zijn van P-glycoproteïne (P-gp)

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 150 mg dabigatranetexilaat (een P-gp-substraat) met een enkelvoudige dosis van 5 mg fruquintinib verlaagde de AUC van dabigatran met 9%. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor P-gp-substraten bij gelijktijdig gebruik met fruquintinib.

Geneesmiddelen die een substraat zijn van het borstkankerresistentie-eiwit ('breast cancer resistance protein' (BCRP))

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 10 mg rosuvastatine (een BCRP-substraat) met een enkelvoudige dosis van 5 mg fruquintinib verlaagde de AUC van rosuvastatine met 19%. Er

wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor BCRP-substraten bij gelijktijdig gebruik met fruquintinib.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd om uiterst effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met fruquintinib en tot ten minste 2 weken na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van fruquintinib bij zwangere vrouwen.

Gebaseerd op het werkingsmechanisme kan fruquintinib mogelijk schadelijk zijn voor de foetus. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder foetale misvormingen (zie rubriek 5.3). FRUZAQLA mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met fruquintinib noodzakelijk maakt.

Als fruquintinib wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Het veilig gebruik van fruquintinib tijdens borstvoeding is niet vastgesteld. Het is niet bekend of fruquintinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Er zijn geen gegevens uit dieronderzoek over de uitscheiding van fruquintinib in dierlijke melk. Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling en gedurende 2 weken na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van fruquintinib op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek geven aan dat fruquintinib een negatieve invloed zou kunnen hebben op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fruquintinib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kan vermoeidheid ontstaan na toediening van fruquintinib (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn hypertensie (49,3%), anorexie (35,6%), proteïnurie (35,5%), PPES (34,6%), hypothyreoïdie (32,4%), dysfonie (28,6%), diarree (26,3%) en asthenie (24,5%).

De vaakst voorkomende bijwerkingen van graad ≥ 3 zijn hypertensie (19,1%) en PPES (8,3%).

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen zijn gastro-intestinale bloeding (1,5%), pneumonie (1,5%), hypertensie (1,5%) en gastro-intestinale perforatie (1,3%).

De frequentie van staken van de behandeling wegens bijwerkingen is 7,6%. De vaakst voorkomende bijwerking die leidt tot staken van de behandeling is proteïnurie (1,6%).

De frequentie van dosisverlaging wegens bijwerkingen is 20,5%. De vaakst voorkomende bijwerkingen die leiden tot een dosisverlaging zijn PPES (6,4%), hypertensie (3,7%) en proteïnurie (3,4%).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op samengevoegde gegevens uit klinische onderzoeken met 911 patiënten met eerder behandelde mCRC. Patiënten werden blootgesteld aan ten minste 1 dosis (5 mg) fruquintinib als monotherapie (5 mg eenmaal per dag, 3 weken behandeling/1 week geen behandeling) gedurende een mediaan van 3,68 maanden.

Bijwerkingen van fruquintinib die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken of in de postmarketingomgeving worden vermeld in tabel 3 volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en per frequentie. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt op frequentie, met de vaakst voorkomende bijwerkingen eerst. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare postmarketinggegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3: Bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten met mCRC die zijn behandeld met fruquintinib (N = 911)

Systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	Bijwerkingen alle graden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Pneumonie Bovenste-luchtweginfectie ¹ Bacteriële infecties ²
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie ³
	Vaak	Leukopenie ⁴ Neutropenie ⁵
Endocriene aandoeningen	Zeer vaak	Hypothyreoïdie ⁶
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Anorexie ⁷
	Vaak	Hypokaliëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom*
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie ⁸
	Niet bekend	Aortadissectie [†]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Dysfonie ⁹
	Vaak	Bloedneus Keelpijn ¹⁰
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree Stomatitis ¹¹
	Vaak	Gastro-intestinale bloeding ¹² Gastro-intestinale perforatie ¹³ Pancreasenzymen verhoogd ¹⁴ Orale pijn ¹⁵
	Soms	Pancreatitis ¹⁶
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Aspartaataminotransferase verhoogd Totaal bilirubine verhoogd ¹⁷ Alanine-aminotransferase verhoogd

Systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	Bijwerkingen alle graden
	Soms	Cholecystitis ¹⁸
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom
	Vaak	Rash ¹⁹
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierongemak ²⁰ Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Proteïnurie ²¹
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie Vermoeidheid
	Vaak	Slijmvliesontsteking
	Soms	Vertraagde wondgenezing*, ²²

De veiligheidsgegevens zijn gebaseerd op alle patiënten met mCRC die ten minste 1 dosis (5 mg) fruquintinib als monotherapie hebben gekregen (5 mg eenmaal per dag, 3 weken behandeling/1 week geen behandeling) in de volgende samengevoegde onderzoeken: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 inclusief het open-label Japanse 'lead-in' veiligheidscohort; 2009-013-00CH1; 2012-013-00CH3; 2015-013-00US1.

*Gemeld tijdens klinisch onderzoek en in de postmarketingomgeving.

[†]Gemeld in de postmarketingomgeving.

De volgende termen staan voor een groep gerelateerde voorvallen die een medisch aandoening omschrijven in plaats van een enkelvoudig voorval:

¹Bovenste-luchtweginfectie omvat nasofaryngitis, faryngitis, bovenste-luchtweginfectie

²Bacteriële infecties omvatten asymptomatische bacteriurie, bacteriële infectie, bacteriurie, cellulitis, clostridium difficile-colitis, clostridium difficile-infectie, enterobacter-sepsis, escherichia urineweginfectie, folliculitis, furunkel, paronychia, streptokokkenfaryngitis, streptokokkenbacteriëmie, bacteriële urineweginfectie, urineweginfectie door stafylokokken

³Trombocytopenie omvat verlaagd aantal bloedplaatjes, trombocytopenie

⁴Leukopenie omvat leukopenie, verlaagd aantal witte bloedcellen

⁵Neutropenie omvat neutropenie, verlaagd aantal neutrofielen

⁶Hypothyreoïdie omvat verhoogd thyroïdstimulerend hormoon in het bloed, hypothyreoïdie

⁷Anorexie omvat verminderde eetlust, gewichtsverlies

⁸Hypertensie omvat verhoogde diastolische bloeddruk, verhoogde bloeddruk, diastolische hypertensie, hypertensie, hypertensieve crisis

⁹Dysfonie omvat afonie, dysfonie

¹⁰Keelpijn omvat laryngeaal ongemak, laryngeale pijn, orofaryngeaal ongemak, orofaryngeale pijn

¹¹Stomatitis omvat afte, gingivale ulceratie, mondulceratie, stomatitis, tongulceratie

¹²Gastro-intestinale bloeding omvat anale bloeding, anastomosebloeding, maagbloeding, gastro-intestinale bloeding, bloed in ontlasting, hemorrhoidenbloeding, intestinale bloeding, bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal, rectale bloeding, bloeding van bovenste deel van maag-darmkanaal

¹³Gastro-intestinale perforatie omvat maagperforatie, maagulusperforatie, gastro-intestinale perforatie, intestinale perforatie, dikkedarmperforatie, rectale perforatie, dunnedarmperforatie

¹⁴Pancreasenzymen verhoogd omvat verhoogd amylase, hyperamylasemie, hyperlipasemie, verhoogde lipase

¹⁵Orale pijn omvat gingivale pijn, orale pijn, tandpijn

¹⁶Pancreatitis omvat pancreatitis, acute pancreatitis

¹⁷Totaal bilirubine verhoogd omvat geconjugeerd bilirubine verhoogd, bilirubine in bloed verhoogd, niet-geconjugeerd bilirubine in bloed verhoogd, hyperbilirubinemie, geelzucht, cholestatische geelzucht

¹⁸Cholecystitis omvat cholecystitis, acute cholecystitis, infectieuze cholecystitis

¹⁹Rash omvat rash, erythemateuze rash, maculaire rash, maculopapuleuze rash, papuleuze rash, pruritische rash

²⁰Skeletspierongemak omvat botpijn, spierspasmen, skeletspierstelselpijn van de borst, skeletspierstelselpijn, nekpijn, pijn in de ledematen

²¹Proteïnurie omvat albuminurie, urinair eiwit aanwezig, proteïnurie

²²Vertraagde wondgenezing omvat vertraagde genezing, wonddehiscentie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gegevens voor de volgende geselecteerde bijwerkingen zijn gebaseerd op patiënten die ten minste 1 dosis (5 mg) fruquintinib (5 mg eenmaal per dag, 3 weken behandeling/1 week geen behandeling) hebben gekregen in drie gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). De behandelrichtlijnen voor deze bijwerkingen worden beschreven in rubriek 4.4.

Hypertensie

Hypertensie werd gemeld bij 47,4% van de patiënten in de groep met fruquintinib. Ongeveer de helft van deze voorvallen trad op tijdens de eerste 2 weken na de start van de behandeling met fruquintinib. Voorvallen van hypertensie van graad ≥ 3 werden gemeld bij 18,4% van de patiënten in de groep met fruquintinib. De mediane tijd tot het eerste optreden bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib was 15 dagen (spreiding: 1 dag tot 7,6 maanden). Drie patiënten (0,4%) die werden behandeld met fruquintinib maakten een hypertensieve crisis door. De meerderheid van de voorvallen herstelde of verdween na dosisonderbreking of -verlaging, wat zich voordeed bij respectievelijk 3,1% en 3,7% van de patiënten. Bij 0,5% van de patiënten leidde hypertensie tot permanent staken van de behandeling.

Bloedingsvoorvallen

Bloedingsvoorvallen werden gemeld bij 26,5% van de patiënten in de groep met fruquintinib en 14,6% in de placebogroep. De meeste bloedingsvoorvallen bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib waren licht tot matig ernstig (de incidentie van bloedingsvoorvallen van graad ≥ 3 was 2,0% in de groep met fruquintinib). De mediane tijd tot het eerste optreden bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib was 23 dagen (spreiding: 1 dag tot 9,8 maanden). Fatale bloedingen werden gemeld bij 0,5% van de patiënten in de groep met fruquintinib. De incidentie van bloedingsvoorvallen die leidden tot staken van de behandeling was 1,2%. De vaakst voorkomende bloedingsreacties waren gastro-intestinale bloeding (7%) en bloedneus (5,6%). Het vaakst gemelde ernstige bloedingsvoorval was gastro-intestinale bloeding, dat werd gemeld bij 1,5% van de patiënten in de groep met fruquintinib vergeleken met 0,5% in de placebogroep.

Gastro-intestinale perforatie

Voorvallen van gastro-intestinale perforatie werden gemeld bij 1,5% van de patiënten in de groep met fruquintinib. Fatale gastro-intestinale perforatie werd gemeld bij 0,1% van de patiënten die werden behandeld met fruquintinib. De vaakst voorkomende gastro-intestinale perforatie was intestinale perforatie (0,8%). De incidentie van voorvallen van gastro-intestinale perforatie die leidden tot staken van de behandeling was 1,0%.

Proteïnurie

Proteïnurie werd gemeld bij 32,9% van de patiënten in de groep met fruquintinib. De meeste voorvallen van proteïnurie bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib waren licht tot matig ernstig (de incidentie van voorvallen van proteïnurie van graad ≥ 3 was 2,8% in de groep met fruquintinib). De mediane tijd tot het eerste optreden bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib was 28 dagen (spreiding: 6 dagen tot 1,3 jaar). De meeste voorvallen herstelden of verdwenen na dosisonderbreking of -verlaging. Bij 1,8% van de patiënten die werden behandeld met fruquintinib leidde proteïnurie tot permanent staken van de behandeling.

Palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom (PPES)

Palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom werd gemeld bij 32,7% van de patiënten in de groep met fruquintinib. De incidentie van PPES van graad ≥ 3 in de groep met fruquintinib was 8,5%. De mediane tijd tot het eerste optreden bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib was 20 dagen (spreiding: 1 dag tot 7,4 maanden). De meerderheid van de voorvallen herstelde of verdween na dosisonderbreking of -verlaging, wat zich voordeed bij respectievelijk 6,4% en 6,3%. Bij 0,5% van de patiënten die werden behandeld voor PPES leidde dit tot permanent staken van de behandeling.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Er werd 1 geval (0,1%) van PRES (graad 4) gemeld bij patiënten die fruquintinib als monotherapie kregen in klinische onderzoeken. PRES is ook in de postmarketingperiode gemeld. Alle voorvallen van PRES verdwenen na staken van de behandeling.

Hypothyreoïdie

Hypothyreoïdie werd gemeld bij 31,5% van de patiënten in de groep met fruquintinib. De incidentie van schildklierdisfunctie van graad ≥ 3 in de groep met fruquintinib was laag (0,3%). De mediane tijd tot het eerste optreden bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib was 56 dagen (spreiding: 18 dagen tot 1,4 jaar). Geen van de voorvallen leidde tot dosisverlaging of staken van de behandeling.

Infecties

Infecties werden gemeld bij 23,4% van de patiënten in de groep met fruquintinib en bij 13,3% in de placebogroep. De meeste voorvallen van infecties bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib waren licht tot matig ernstig (de incidentie van infecties van graad ≥ 3 was 6% in de groep met fruquintinib). Ernstige infecties werden gemeld bij 4,1% van de patiënten en fatale infectievoorvallen werden gemeld bij 1,0% van de patiënten in de groep met fruquintinib. De incidentie van infecties die leidden tot staken van de behandeling was 0,9%. De vaakst voorkomende infectiereactie was bovenste-luchtweginfectie (5,0%). De vaakst gemelde ernstige infectie was pneumonie (1,4%).

Afwijkende leverfunctietesten

Afwijkende leverfunctietesten werden gemeld bij 36,4% van de patiënten in de groep met fruquintinib en 23,5% in de placebogroep. De meeste lever- en galaandoeningen bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib waren licht tot matig ernstig (incidentie van afwijkende leverfunctietesten van graad ≥ 3 was 8,8% in de groep met fruquintinib). De vaakst voorkomende voorvallen van afwijkende leverfunctietesten waren ASAT verhoogd (18,1%), totaal bilirubine verhoogd (18,3%) en ALAT verhoogd (15,5%). De mediane tijd tot het eerste optreden bij patiënten die werden behandeld met fruquintinib was 28 dagen (spreiding: 4 dagen tot 12 maanden). Ernstige afwijkende leverfunctietesten werden gemeld bij 2,3% van de patiënten en fatale afwijkende leverfunctietesten werden gemeld bij 0,3% van de patiënten in de groep met fruquintinib. Afwijkende leverfunctietesten die leidden tot onderbreken en verlagen van de dosis kwamen voor bij respectievelijk 4,6% en 2,0% van de patiënten en afwijkende leverfunctietesten die leidden tot permanent staken van de behandeling kwamen voor bij 1,5% van de patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De hoogste dosis fruquintinib in klinische onderzoeken was 6 mg per dag. De effecten van overdosering van fruquintinib zijn niet bekend en er is geen bekend tegengif voor overdosering van fruquintinib. In geval van overdosering van fruquintinib moet de toediening van fruquintinib worden onderbroken, moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen en moet de patiënt worden geobserveerd tot klinische stabilisatie plaatsvindt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, vasculaire endotheliale groeifactorreceptor (VEGFR)-tyrosinekinaseremmers, ATC-code: L01EK04

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Fruquintinib is een selectieve tyrosinekinaseremmer van VEGFR-1, -2 en -3 met antitumoreffecten die voortkomen uit onderdrukking van tumorangiogenese.

Cardiale elektrofysiologie

Er werd geen verlenging waargenomen van het voor de hartslag gecorrigeerde QT (QTc)-interval (> 10 milliseconden) bij de aanbevolen dosering fruquintinib. Een concentratie-QT-analyse (N = 205) toonde geen bewijs van een verband tussen fruquintinib-plasmaconcentraties en veranderingen in het QTc-interval ten opzichte van de uitgangswaarde.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van fruquintinib plus de beste ondersteunende zorg ('*best supportive care*' (BSC)) werd beoordeeld in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase III-studie (FRESCO-2) bij patiënten met mCRC die eerder behandeld waren met, maar niet beperkt tot, chemotherapie op basis van oxaliplatine of irinotecan. De klinische werkzaamheid van fruquintinib in de FRESCO-2-studie wordt hieronder beschreven.

FRESCO-2-studie

De klinische werkzaamheid en veiligheid van fruquintinib werden beoordeeld in een wereldwijde gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, fase III-studie (FRESCO-2) met 691 patiënten met mCRC die eerder behandeld waren met standaard goedgekeurde behandelingen, waaronder chemotherapie op basis van fluoropyrimidine, oxaliplatine en irinotecan; een biologische behandeling met een VEGF-remmer; een behandeling met een EGFR-remmer bij een RAS wild-type, met progressie tijdens behandeling met of intolerantie voor trifluridine/tipiracil en/of regorafenib. Patiënten werden beschouwd als intolerant voor trifluridine/tipiracil of regorafenib als ze ten minste 1 dosis van een van beide middelen hadden gekregen en de behandeling was gestaakt om andere redenen dan progressieve ziekte. Patiënten met MSI-H- of dMMR-tumoren werden eerder behandeld met immuun-checkpointremmers en patiënten met tumoren met een BRAF V600E-mutatie werden eerder behandeld met een BRAF-remmer, indien goedgekeurd en beschikbaar in het gebied of land van de patiënt. Randomisatie werd gestratificeerd op eerdere behandeling (trifluridine/tipiracil versus regorafenib versus zowel trifluridine/tipiracil als regorafenib), RAS-status (wild-type versus mutant) en duur van de gemetastaseerde ziekte (≤ 18 maanden versus > 18 maanden).

Patiënten met een '*Eastern Cooperative Oncology Group*' (ECOG)-prestatiestatus ≥ 2 , linkerventrieklejectiefractie $\leq 50\%$, systolische bloeddruk > 140 mmHg of diastolische bloeddruk > 90 mmHg, eiwit in de urine ≥ 1 g/24 u of lichaamsgewicht < 40 kg werden geëxcludeerd. Het primaire werkzaamheidseindpunt was algehele overleving (OS). Het belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt was progressievrije overleving (PFS; zoals beoordeeld door de onderzoeker met behulp van '*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*' [RECIST], versie 1.1) en andere ondersteunende secundaire eindpunten omvatten ziektecontrolepercentage.

In totaal werden 691 patiënten gerandomiseerd (2:1) naar fruquintinib 5 mg oraal eenmaal per dag (N = 461) plus BSC of placebo oraal eenmaal per dag (N = 230) plus BSC (hierna respectievelijk fruquintinib en placebo genoemd), gedurende 21 dagen met behandeling, gevolgd door 7 dagen zonder behandeling in een behandelcyclus van 28 dagen.

De mediane leeftijd van de 691 gerandomiseerde patiënten was 64 jaar (spreiding: 25 tot 86), met 47% ≥ 65 jaar. 55,7% van de patiënten was man, 80,9% was blank en de ECOG-prestatiestatus was 0 (43,1%) of 1 (56,9%). Tumor RAS-wild-type werd gemeld bij 36,9% van de patiënten bij aanvang van de studie. De mediane duur van gemetastaseerde ziekte was 39 maanden (spreiding: 6 maanden tot 16,1 jaar). Het mediane aantal eerdere behandelijnen voor gemetastaseerde ziekte was 4 (spreiding: 2 tot 16).

Naast behandeling met chemotherapie op basis van fluoropyrimidine, oxaliplatine en irinotecan kreeg 96,4% van de patiënten eerdere behandeling met een VEGF-remmer, 38,8% kreeg eerdere behandeling met een EGFR-remmer, 52,2% kreeg trifluridine/tipiracil, 8,4% kreeg regorafenib en 39,4% kreeg zowel trifluridine/tipiracil als regorafenib, 4,6% kreeg immunotherapie en 2,3% kreeg een BRAF-remmer.

In FRESKO-2 leidde het toevoegen van fruquintinib aan BSC tot een statistisch significante verbetering in OS en PFS vergeleken met placebo met BSC (zie tabel 4 en figuur 1).

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van de FRESKO-2-studie

Eindpunt	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
OS		
Mediaan in maanden (95%-BI)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Hazardratio ¹ (95%-BI)	0,66 (0,55; 0,80)	
p-waarde ²	< 0,001	
PFS ³		
Mediaan in maanden (95%-BI)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Hazardratio ¹ (95%-BI)	0,32 (0,27 tot 0,39)	
p-waarde ²	< 0,001	

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; N=aantal patiënten; OS=algehele overleving; PFS=progressievrije overleving

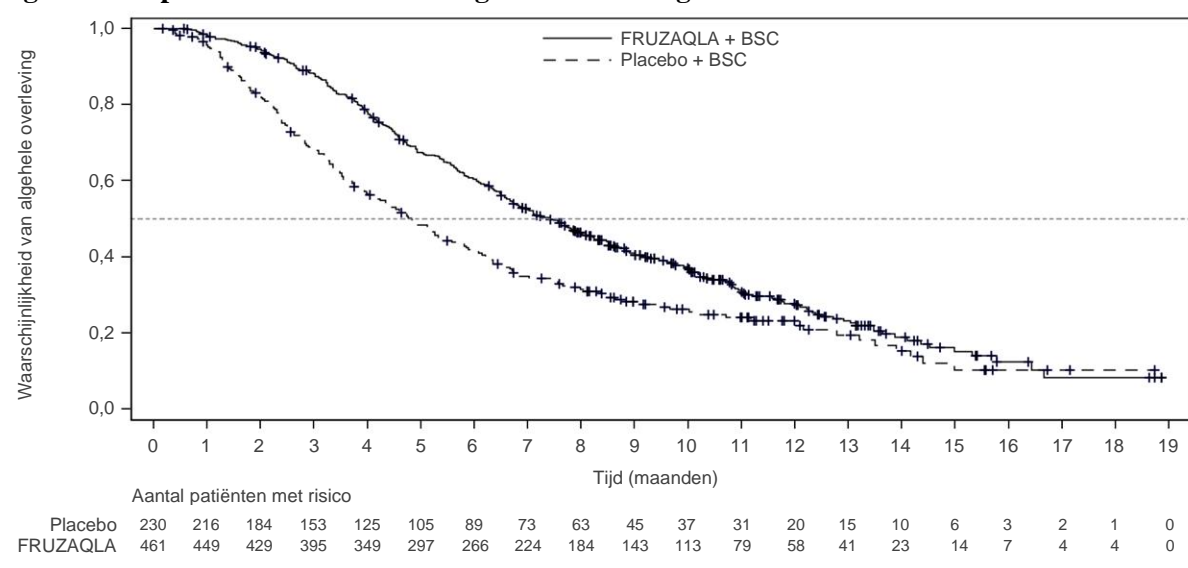
De mediane OS en PFS werden berekend met de Kaplan-Meier-methode.

¹De HR en het bijbehorende 95%-BI werden geschat met het gestratificeerde ‘Cox proportional hazards’-model (rekening houdend met de stratificatiefactoren), waarbij de behandelgroep de enige covariabele is in het model.

²p-waarde (tweezijdig) werd berekend met de gestratificeerde log-rank toets om rekening te houden met de stratificatiefactoren.

³Beoordeeld door de onderzoeker met RECIST, versie 1.1.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor algehele overleving in de FRESKO-2-studie



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met FRUZAQLA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van fruquintinib was de mediane tijd totdat de piekplasmaconcentratie (T_{max}) van fruquintinib werd bereikt ongeveer 2 uur. Fruquintinib liet ongeveer 24 uur na toediening van het geneesmiddel een tweede absorptiepiek zien. Na herhaalde eenmaal daagse toediening nam de blootstelling (C_{max} en AUC_{0-24u}) aan fruquintinib op een dosisproportionele wijze toe in het dosisbereik van 1 tot 6 mg (0,2 tot 1,2 maal de aanbevolen dosis). Na toediening van 5 mg fruquintinib eenmaal per dag gedurende 21 dagen met 7 dagen zonder behandeling in elke cyclus van 28 dagen aan patiënten met gevorderde solide tumoren, werd de ‘*steady state*’ van fruquintinib bereikt na 14 dagen en de gemiddelde accumulatie op basis van de AUC_{0-24u} was 4 maal zo hoog vergeleken met een enkele dosis. Bij de aanbevolen dosis van 5 mg fruquintinib waren het geometrisch gemiddelde (%CV) C_{max} en de AUC_{0-24u} van fruquintinib bij ‘*steady state*’ respectievelijk 300 ng/ml (28%) en 5.880 ng*u/ml (29%).

Effect van voedsel

Vergeleken met de nuchtere toestand had een vetrijke maaltijd geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van fruquintinib bij gezonde proefpersonen. Fruquintinib kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Het schijnbare distributievolume van fruquintinib is ongeveer 48,5 l. *In vitro* is de plasma-eiwitbinding van fruquintinib ongeveer 95% en vindt binding voornamelijk plaats aan humaan serumalbumine.

Biotransformatie

Fruquintinib wordt gemetaboliseerd door meerdere enzymen, waaronder CYP450 (subfamilies CYP3A en CYP2C) en non-CYP450-enzymssystemen. Uit het *in-vivo*-onderzoek naar het metabolisme en de massabalans van met [^{14}C]-gemerkt fruquintinib, bleek dat fruquintinib voornamelijk in onveranderde vorm voorkomt in het menselijk plasma. De onveranderde vorm vertegenwoordigde ongeveer 72% van de totale blootstelling in het plasma en de door CYP3A4 gemedieerde N-demethyl metaboliet van fruquintinib vertegenwoordigde ongeveer 17% van de totale blootstelling in het plasma. Andere metabole routes waren onder andere mono-oxidatie op meerdere plekken, O-demethylering, N-demethylering, afsplitsing van een O-chinazoline-ring en amidehydrolyse. De fase II-metabolieten zijn voornamelijk glucuronzuur en zwavelzuurconjugaten van fase I-producten.

In-vitro-onderzoeken

Cytochroom P450-enzymen

CYP3A4 was het belangrijkste enzym van de CYP-isovormen die zijn betrokken bij het metabolisme van fruquintinib, met ondergeschikte bijdragen van CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19. In therapeutisch relevante concentraties is fruquintinib geen remmer van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A en geen inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP3A.

Transportsystemen

Fruquintinib is geen substraat van P-glycoproteïne (P-gp), ‘*organic anion transport protein*’ (OATP)1B1 of OATP1B3. Fruquintinib remde P-glycoproteïne (P-gp) en het borstkankerresistentie-eiwit (‘*breast cancer resistance protein*’ (BCRP)) op een dosisafhankelijke wijze *in vitro* en vertoonde pH-afhankelijke oplosbaarheid in water. In therapeutisch relevante concentraties is fruquintinib geen remmer van OATP1B1, OATP1B3, ‘*organic anion transporter*’ (OAT)1, OAT3, ‘*organic cation transporter*’ (OCT)2, ‘*multidrug and toxin extrusion protein*’ (MATE)1 of MATE2-K.

Eliminatie

De schijnbare klaring (CL/F) van fruquintinib is 14,8 ml/min bij ‘*steady state*’ na eenmaal daagse toediening bij patiënten met gevorderde solide tumoren. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van fruquintinib is ongeveer 42 uur.

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 mg radioactief gemerkt fruquintinib aan gezonde proefpersonen werd ongeveer 60% van de dosis teruggevonden in de urine (0,5% van de dosis als onveranderd fruquintinib) en 30% van de dosis werd teruggevonden in de feces (5% van de dosis als onveranderd fruquintinib).

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie

Op basis van de farmacokinetische populatie-analyses had een licht tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring [CrCL] 30 tot 89 ml/min) geen klinisch betekenisvolle invloed op de farmacokinetiek van fruquintinib. In een farmacokinetisch onderzoek waren de AUC_{0-inf} en C_{max} van ongebonden fruquintinib vergelijkbaar bij proefpersonen met een matig (CrCL 30 – 59 ml/min, N = 8) of ernstig (CrCL 15 – 29 ml/min, N = 8) verminderde nierfunctie vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie (CrCL ≥ 90 ml/min, N = 8).

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van fruquintinib tussen patiënten met een normale leverfunctie en patiënten met een licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine ≤ ULN met ASAT groter dan ULN of totaal bilirubine > 1 tot 1,5 maal ULN met ASAT van eender welke waarde) op basis van de farmacokinetische populatie-analyses. Op basis van een gericht farmacokinetisch onderzoek bij verminderde leverfunctie werden na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 2 mg fruquintinib geen klinisch betekenisvolle verschillen gevonden in de voor dosis genormaliseerde AUC van fruquintinib bij proefpersonen met een matig (Child-Pugh B) verminderde leverfunctie vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie.

Leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht of ras

Uit de farmacokinetische populatie-analyses bleek dat leeftijd (18 tot 82 jaar), lichaamsgewicht (48 tot 108 kg), geslacht of ras geen klinisch relevante invloed hadden op de farmacokinetiek van fruquintinib.

Pediatrische patiënten

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd met fruquintinib bij patiënten jonger dan 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken naar de toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit werd toxiciteit waargenomen bij gemiddelde plasmaconcentraties van fruquintinib onder de verwachte therapeutische concentraties bij mensen.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In een dieronderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden de voornaamste effecten op doelorganen geïdentificeerd in het maag-darmkanaal, het hepatobiliaire systeem, het immuunsysteem, het beenderstelsel (femur en tanden), de nieren, het hematopoëtisch systeem en de bijnier, en leken deze te zijn gerelateerd aan de farmacologie van de VEGFR-remming en/of verstoring van de VEGF-signaalroute. Alle bevindingen waren reversibel na 4 weken zonder behandeling, met uitzondering van het beenderstelsel (gebroken/verloren tanden).

Verminderde vruchtbaarheid

In een onderzoek naar de vruchtbaarheid en de vroege embryo-ontwikkeling bij ratten bleken de reproductie-indexen bij mannetjes en vrouwtjes verlaagd bij blootstelling aan respectievelijk ongeveer 3,2 en 0,8 maal de AUC bij mensen. In hetzelfde onderzoek werd een dosisafhankelijke toename van pre-implantatieverlies waargenomen.

Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten werden embryotoxische en teratogene effecten waargenomen bij subklinische blootstellingsniveaus, zonder overmatige toxiciteit bij de moederdieren. De effecten bestonden uit misvormingen bij de foetus, zowel uitwendig, als visceraal en van het skelet. Misvormingen kwamen vooral voor in het hoofd, de staart, de tong, de bloedvaten, het hart, de thymusklier en het ontwikkelend skelet (met name de wervels).

Genotoxiciteit

Tijdens *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken is geen bewijs gevonden voor genotoxiciteit.

Carcinogenese

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met fruquintinib.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule

Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose (E460)
Talk (E553b)

Capsulehuls (uitsluitend in de harde capsules van 1 mg)

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Tartrazine (E102)
Zonnegeel FCF (E110)

Capsulehuls (uitsluitend in de harde capsules van 5 mg)

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Allura rood AC (E129)
Briljantblauw FCF (E133)

Drukinkt

Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Kaliumhydroxide
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles (45 ml) van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) met kindveilige sluiting van polypropyleen (PP) en een HDPE-droogmiddelpatroon met silicagel. Het droogmiddel moet in de fles bewaard worden.

Elke fles bevat 21 harde capsules. Elke fles is verpakt in een doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS HARDE CAPSULES VAN 1 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FRUZAQLA 1 mg, harde capsules
fruquintinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke harde capsule bevat 1 mg fruquintinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit product bevat tartrazine (E102) en zonnegeel FCF (E110).
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

Verwijder het droogmiddel niet uit de fles.
Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1827/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

FRUZAQLA 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR FLES HARDE CAPSULES VAN 1 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FRUZAQLA 1 mg, harde capsules
fruquintinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke harde capsule bevat 1 mg fruquintinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit product bevat tartrazine (E102) en zonnegeel FCF (E110).
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

Verwijder het droogmiddel niet uit de fles.
Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1827/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS HARDE CAPSULES VAN 5 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FRUZAQLA 5 mg, harde capsules
fruquintinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke harde capsule bevat 5 mg fruquintinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit product bevat Allura rood AC (E129).
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

Verwijder het droogmiddel niet uit de fles.
Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1827/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

FRUZAQLA 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR FLES HARDE CAPSULES VAN 5 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FRUZAQLA 5 mg, harde capsules
fruquintinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke harde capsule bevat 5 mg fruquintinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit product bevat Allura rood AC (E129).
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Verwijder het droogmiddel niet uit de fles.
Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1827/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

FRUZAQLA 1 mg, harde capsules

FRUZAQLA 5 mg, harde capsules

fruquintinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is FRUZAQLA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is FRUZAQLA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

FRUZAQLA bevat de werkzame stof fruquintinib, een bepaald kankergeneesmiddel dat een kinaseremmer wordt genoemd.

FRUZAQLA wordt gebruikt voor het behandelen van volwassen patiënten met kanker van de dikke darm of de endeldarm (colorectaal carcinoom) die zich heeft verspreid naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd). Het wordt gebruikt wanneer andere behandelingen niet hebben gewerkt of wanneer andere behandelingen niet geschikt zijn voor u.

Hoe werkt FRUZAQLA?

Kankercellen hebben bloedvaten nodig om te kunnen groeien. FRUZAQLA zorgt ervoor dat tumoren geen nieuwe bloedvaten kunnen maken, wat de groei en verspreiding van kanker vertraagt.

Heeft u vragen over de werking van dit geneesmiddel of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt, of op enig moment tijdens de behandeling als u een van de volgende aandoeningen heeft:

- U heeft **hoge bloeddruk**. Uw arts moet ervoor zorgen dat uw bloeddruk onder controle is voordat u met dit middel begint en terwijl u het gebruikt.
- U heeft **bloedingsproblemen**. Vertel het aan uw arts als u bloedingsproblemen heeft of deze ooit heeft gehad, of als u warfarine, acenocoumarol of andere bloedverdunners gebruikt om bloedstolsels te voorkomen.
- U heeft **ernstige problemen met uw maag en darm** veroorzaakt door een gat in uw darmwand (gastro-intestinale perforatie genoemd). Krijgt u ernstige problemen met uw maag of darmen? Neem dan direct contact op met uw arts.
- U heeft **nierproblemen** (herkenbaar aan de aanwezigheid van eiwit in uw urine).
- U heeft **huidproblemen**, waaronder roodheid, pijn, zwelling of blaren op de handpalmen of voetzolen.
- U heeft recente **ernstige en aanhoudende hoofdpijn, gezichtsstoornissen, epileptische aanvallen of een veranderde mentale toestand** (zoals verwardheid, geheugenverlies of verlies van oriëntatie). Neem direct contact op met uw arts als u of iemand in uw omgeving een van deze veranderingen opmerkt.
- U heeft een wond die niet is genezen of u heeft kortgeleden een operatie ondergaan of u zal een operatie ondergaan. FRUZAQLA kan van invloed zijn op de manier waarop uw **wonden genezen**.
- U heeft **recente problemen met bloedstolsels** in uw aders en slagaders (bepaalde soorten bloedvaten), waaronder beroerte, hartaanval, embolie of trombose.

Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven om te voorkomen dat ernstigere complicaties optreden en om uw verschijnselen te verminderen. Uw arts kan uw volgende dosis FRUZAQLA later geven of de behandeling met FRUZAQLA stoppen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

FRUZAQLA is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar voor de behandeling van dikkedarm- of endeldarmkanker die zich heeft verspreid naar andere delen van het lichaam.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast FRUZAQLA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel het vooral aan uw arts of apotheker als u geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van tuberculose of bepaalde andere infecties, zoals rifampicine.

Zwangerschap

FRUZAQLA is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Op basis van de werking mag FRUZAQLA niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dat duidelijk noodzakelijk is, omdat het schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal de mogelijke risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap met u bespreken.

Anticonceptie voor vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten uiterst effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en tot ten minste 2 weken na de laatste dosis FRUZAQLA. Neem contact op met uw arts over wat de meest geschikte anticonceptiemethode voor u is.

Borstvoeding

Geeft u borstvoeding of wilt u borstvoeding gaan geven? Vertel dat dan uw arts. Het is niet bekend of FRUZAQLA in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en

tot ten minste 2 weken na de laatste dosis FRUZAQLA. Neem contact op met uw arts over de beste manier om uw baby tijdens deze periode te voeden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

FRUZAQLA heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. U kunt zich moe voelen nadat u FRUZAQLA heeft ingenomen. Rijd geen auto en gebruik geen gereedschappen of machines als u last heeft van klachten die van invloed zijn op uw reactie- en concentratievermogen.

FRUZAQLA bevat kleurstoffen

De capsules van FRUZAQLA 1 mg bevatten tartrazine (E102) en zonnegeel FCF (E110). Dit zijn kleurstoffen die allergische reacties kunnen veroorzaken.

De capsules van FRUZAQLA 5 mg bevatten Allura rood AC (E129). Dit is een kleurstof die allergische reacties kan veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Aanbevolen dosering

De aanbevolen dosering is 5 milligram (mg), eenmaal per dag ingenomen, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip, gedurende 21 dagen, gevolgd door 7 dagen rust (geen geneesmiddel). Dit is 1 behandelcyclus.

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling en van mogelijke bijwerkingen, kan uw arts u vragen om over te schakelen naar een lagere dosis of om de behandeling tijdelijk of blijvend stop te zetten.

Hoe neemt u dit middel in?

- Neem FRUZAQLA in met of zonder voedsel.
- Slik de capsule heel door met water of een andere drank.
- Kauw niet op de capsules, los ze niet op en open ze niet, omdat niet bekend is welke effecten het heeft als de capsule niet heel wordt ingenomen.
- Heeft u moeite om capsules heel door te slikken of denkt u dat dit het geval zou kunnen zijn? Neem dan contact op met uw arts voordat u begint met de behandeling.

Hoelang moet u dit middel gebruiken?

Uw arts zal u regelmatig controleren. Normaal gesproken gaat u door met het innemen van FRUZAQLA zolang als het werkt en de bijwerkingen aanvaardbaar zijn.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk op met uw arts als u meer heeft ingenomen dan de voorgeschreven dosis. U heeft mogelijk medische zorg nodig en uw arts kan u vertellen dat u moet stoppen met het innemen van FRUZAQLA.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Duurt het nog minder dan 12 uur voordat u uw volgende dosis moet innemen? Sla de gemiste dosis dan over en neem de volgende dosis in zoals gepland.

Duurt het nog meer dan 12 uur voordat u uw volgende dosis moet innemen? Neem dan de gemiste dosis in en neem de volgende dosis in zoals gepland.

Neem geen vervangende capsule in als u moet braken na het innemen van FRUZAQLA. Neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.

Voordat u stopt met de behandeling met FRUZAQLA

Stop niet met het innemen van dit middel, tenzij uw arts u dat vertelt. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij dit geneesmiddel:

Ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van de volgende ernstige bijwerkingen.

Hoge bloeddruk

Vertel het aan uw arts als u last krijgt van de volgende klachten:

- ernstige hoofdpijn
- licht gevoel in het hoofd of duizeligheid
- verwardheid
- ernstige pijn op de borst.

Bloeding

FRUZAQLA kan een ernstige bloeding veroorzaken in het spijsverteringsstelsel, zoals de maag, de keel, de endeldarm of de dikke/dunne darm. Roep onmiddellijk medische hulp in als u last heeft van de volgende klachten:

- bloed in uw ontlasting of zwarte ontlasting
- bloed in uw urine
- buikpijn
- bloed ophoesten/braken.

Ernstige problemen met de maag en darmen wegens een gat in de maag- of darmwand

Behandeling met FRUZAQLA kan leiden tot een gat in de maag of darm.

Roep onmiddellijk medische hulp in als u last heeft van de volgende klachten:

- bloed ophoesten/braken
- ernstige buikpijn of buikpijn die niet overgaat
- rode of zwarte ontlasting.

Omkeerbare zwelling van de hersenen (posterieur reversibel encefalopathiesyndroom)

Roep onmiddellijk medische hulp in en bel uw arts als u last heeft van de volgende klachten:

- hoofdpijn
- verwardheid
- epileptische aanvallen
- veranderingen in het gezichtsvermogen.

Andere bijwerkingen

Vertel het aan uw arts, apotheker of verpleegkundige als u last heeft van een van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderd aantal bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen) bij bloedonderzoek (trombocytopenie), wat er mogelijk voor zorgt dat u makkelijk blauwe plekken of bloedingen krijgt
- verminderde werking van de schildklier (hypothyreoïdie), wat vermoeidheid, gewichtstoename en veranderingen van de huid of het haar kan veroorzaken
- gewichtsverlies en verminderde eetlust (anorexie)
- hoge bloeddruk (hypertensie)

- verandering van de stem of heesheid (dysfonie)
- vaak of dunne ontlasting hebben (diarree)
- pijnlijke of droge mond, aften of zweren in de mond (stomatitis)
- verhoogd gehalte van bepaalde enzymen bij bloedonderzoek die uw lever aanmaakt, waaronder aspartaataminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT)
- verhoogd gehalte bilirubine in het bloed (abnormale leverfunctietest)
- roodheid, pijn, blaren en zwelling van de handpalmen of voetzolen (palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom)
- pijn in botten, spieren, de borst of nek (skeletspierongemak)
- gewrichtspijn (artralgie)
- eiwit in uw urine (proteïnurie)
- zwakte, gebrek aan kracht en energie, overmatige vermoeidheid (asthenie/vermoeidheid).

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- longontsteking (pneumonie)
- infectie van de neus en keel (bovenste-luchtweginfectie)
- bacteriële infectie
- verminderd aantal witte bloedcellen bij bloedonderzoek (leukopenie), wat uw risico op een infectie kan verhogen
- verminderd aantal neutrofielen (een bepaald soort witte bloedcel) bij bloedonderzoek (neutropenie), wat uw risico op een infectie kan verhogen
- laag gehalte aan kalium bij bloedonderzoek (hypokaliëmie)
- bloedneus (epistaxis)
- keelpijn
- bloeding in het spijsverteringsstelsel zoals in de maag, endeldarm of dikke/dunne darm (gastro-intestinale bloeding)
- gat in de maag (gastro-intestinale perforatie)
- verhoogd gehalte van enzymen bij bloedonderzoek die uw alvleesklier aanmaakt (wat een teken kan zijn van problemen met de alvleesklier)
- pijn in tanden, tandvlees of lippen (orale pijn)
- huiduitslag
- mondzweren (slijmvliesontsteking).

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- omkeerbare zwelling van de hersenen (posterieur reversibel encefalopathiesyndroom)
- pijn in de buurt van de maag, misselijkheid, braken en koorts, wat klachten kunnen zijn van ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- ernstige pijn rechts of midden in de bovenbuik, misselijkheid en braken, wat klachten kunnen zijn van een ontsteking van de galblaas (cholecystitis)
- vertraagde wondgenezing.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- plotselinge, ernstige pijn in uw buik, borst of rug, wat klachten kunnen zijn van een scheur in de aortawand (aortadissectie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

FRUZAQLA 1 mg, harde capsules

- De werkzame stof in dit middel is fruquintinib. Elke harde capsule bevat 1 mg fruquintinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Inhoud van capsule: maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E460), talk (E553b)
 - Capsulehuls: gelatine, titaandioxide (E171), tartrazine (E102), zonnegeel FCF (E110)
 - Drukinkt: schellak (E904), propyleenglycol (E1520), kaliumhydroxide, zwart ijzeroxide (E172).

FRUZAQLA 5 mg, harde capsules

- De werkzame stof in dit middel is fruquintinib. Elke harde capsule bevat 5 mg fruquintinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Inhoud van capsule: maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E460), talk (E553b)
 - Capsulehuls: gelatine, titaandioxide (E171), Allura rood AC (E129), briljantblauw FCF (E133)
 - Drukinkt: schellak (E904), propyleenglycol (E1520), kaliumhydroxide, zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet FRUZAQLA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

FRUZAQLA 1 mg harde capsules (lengte ongeveer 16 mm) zijn wit met een gele bovenkant, bedrukt met 'HM013' boven '1mg'.

FRUZAQLA 5 mg harde capsules (lengte ongeveer 19 mm) zijn wit met een rode bovenkant, bedrukt met 'HM013' boven '5mg'.

Elke fles bevat 21 harde capsules en een droogmiddel. Het droogmiddel is een vochtabsorberend materiaal dat in een kleine patroon zit om de capsules te beschermen tegen vocht.

Houd het droogmiddel in de fles. Slik het droogmiddel niet in.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 ΕΛΛΑΣ 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

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 (2) 20 602 600

medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy

Puh/Tel: 0800 774 051

medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMA@takeda.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.