

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FRUZAQLA 1 mg tvrdé tobolky  
FRUZAQLA 5 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### FRUZAQLA 1 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg fruchintinibu.

*Pomocné látky se známým účinkem*

Jedna 1mg tvrdá tobolka obsahuje azobarviva: 0,0247 mg tartrazinu (E 102) a 0,0004 mg oranžové žluti SY (E110).

### FRUZAQLA 5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg fruchintinibu.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna 5mg tvrdá tobolka obsahuje 0,1829 mg azobarviva červeně allura AC (E 129).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

### FRUZAQLA 1 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná tvrdá želatinová tobolka o velikosti 3 (přibližná délka 16 mm) se žlutým víčkem a bílým tělem s černým potiskem „HM013“ nad „1mg“.

### FRUZAQLA 5 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná tvrdá želatinová tobolka o velikosti 1 (přibližná délka 19 mm) s červeným víčkem a bílým tělem s černým potiskem „HM013“ nad „5mg“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek FRUZAQLA je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby, včetně chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu, oxaliplatinu a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek, a u kterých došlo k progresi nebo netolerují léčbu trifluridinem s tipiracilem nebo regorafenibem.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem FRUZAQLA má zahájit lékař se zkušenostmi s použitím protinádorové terapie.

### Dávkování

Doporučená dávka fruchintinibu je 5 mg (jedna 5mg tobolka) jednou denně vždy přibližně ve stejnou dobu po 21 po sobě jdoucích dní, následovaných 7denní přestávkou v užívání, což představuje kompletní cyklus 28 dní.

### *Délka léčby*

Léčba fruchintinibem má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován přínos nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

### *Vynechání dávky nebo zvracení*

Jestliže od doby, kdy se vynechaná dávka měla užít, uplynulo méně než 12 hodin, je třeba ji užít a další dávka se má užít podle plánu.

Jestliže od doby, kdy se vynechaná dávka měla užít, uplynulo více než 12 hodin, je třeba ji vynechat a další dávka se má užít podle plánu.

Pokud pacient po užití dávky zvrací, nesmí ve stejný den opakovaně užít dávku, ale musí následující den pokračovat obvyklým dávkováním, jak je předepsáno.

### *Úprava dávky při výskytu nežádoucích účinků*

Dávka se má upravit na základě bezpečnosti a snášenlivosti. Léčba fruchintinibem má být trvale ukončena u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat dávku 3 mg jednou denně. Doporučený plán snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků je uveden v tabulce 1.

**Tabulka 1: Doporučený plán snížení dávky přípravku FRUZAQLA**

Plán snížení dávky	Dávka a plán	Počet a síla tobolek
První snížení dávky	4 mg jednou denně	Čtyři 1mg tobolky jednou denně
Druhé snížení dávky	3 mg jednou denně	Tři 1mg tobolky jednou denně

Doporučená úprava dávky při výskytu nežádoucích účinků je uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2: Doporučená úprava dávky přípravku FRUZAQLA při výskytu nežádoucích účinků**

Nežádoucí účinek	Závažnost <sup>1</sup>	Úprava dávky
Hypertenze	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pozastavení podávání přípravku, pokud navzdory zahájení nebo úpravě antihypertenzní léčby přetrvává hypertenze stupně 3.</li><li>• Pokud dojde ke zmírnění hypertenze na stupeň 1 nebo výchozí stav, pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1.</li></ul> <p>Pokud pacient i při každodenním užívání 3 mg má hypertenzi stupně 3, trvalé ukončení podávání.</p>
	Stupeň 4	Trvalé ukončení podávání.

Hemoragické příhody	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pozastavení podávání přípravku, dokud krvácení úplně nevymizí nebo nedojde ke zmírnění krvácení na stupeň 1.</li> <li>• Pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1.</li> </ul> <p>Pokud pacient i při každodenním užívání 3 mg trpí hemoragickými stavy stupně 2, trvalé ukončení podávání.</p>
	Stupeň $\geq$ 3	Trvalé ukončení podávání.
Proteinurie	$\geq$ 2 g / 24 hodin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pozastavení podávání přípravku až do úplného vymizení proteinurie nebo dokud není <math>&lt;</math> 1 g / 24 h (stupeň 1).</li> <li>• Pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1.</li> </ul> <p>Pokud se u pacienta i při každodenním užívání 3 mg vyskytne proteinurie <math>\geq</math> 2 g / 24 h, trvalé ukončení podávání.</p> <p>V případě nefrotického syndromu trvalé ukončení podávání.</p>
Abnormality v testu jaterních funkcí	Abnormality v testu jaterních funkcí stupně 2 nebo stupně 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pozastavení podávání přípravku, dokud se abnormality v testu jaterních funkcí nevrátí na stupeň 1 nebo výchozí stav.</li> <li>• Pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1.</li> </ul> <p>Pokud má pacient i při každodenním užívání 3 mg abnormality v testu jaterních funkcí stupně 2 nebo stupně 3, trvalé ukončení podávání.</p>
	Stupeň $\geq$ 2 zvýšení ( $>$ 3 x ULN) buď alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy se současným zvýšením hladiny celkového bilirubinu $>$ 2 x ULN v nepřítomnosti cholestázy; abnormální výsledky jaterních testů na stupni 4	Trvalé ukončení podávání.
Syndrom palmoplantární erythrodysestezie (PPES)	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podání podpůrné léčby.</li> <li>• Pozastavení podávání přípravku, dokud nedojde ke zmírnění PPES na stupeň 1 nebo výchozí stav.</li> <li>• Pokračování podávání na stejné úrovni dávky.</li> </ul>
	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podání podpůrné léčby.</li> <li>• Pozastavení podávání přípravku, dokud nedojde ke zmírnění PPES na stupeň 1 nebo výchozí stav.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1.</li> </ul> <p>Pokud pacient i při každodenním užívání 3 mg má PPES stupně 3, trvalé ukončení podávání.</p>
Jiné nežádoucí účinky	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pozastavení podávání přípravku, dokud nedojde ke zmírnění reakce na stupeň 1 nebo výchozí stav.</li> <li>• Pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1.</li> </ul> <p>Pokud má pacient i při každodenním užívání 3 mg jiné nežádoucí účinky stupně 3, trvalé ukončení podávání.</p>
	Stupeň 4	<p>Přerušeni podávání.</p> <p>Zvážení pokračování podávání nižší dávky podle tabulky 1, pokud se toxicita zmírní na stupeň 1 nebo výchozí stav a potenciální přínos převáží nad možnými riziky.</p>

<sup>1</sup>Klasifikováno podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky národního onkologického institutu, verze 5.0 (NCI CTCAE v5).

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Přípravek FRUZAQLA se nedoporučuje podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater, protože přípravek FRUZAQLA nebyl u této populace studován.

##### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku 65 a více let není nutná žádná úprava dávky.

##### *Pediatrická populace*

V indikaci metastazujícího kolorektálního karcinomu u pediatrické populace neexistuje relevantní použití přípravku FRUZAQLA.

#### Způsob podání

Přípravek FRUZAQLA je určen k perorálnímu podání.

Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla a mají se spolknout vcelku.

Tobolky se nesmí kousat, rozpouštět nebo otvírat, protože potenciální účinky těchto úprav nejsou známy.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Hypertenze

U pacientů léčených fruchintinibem byla hlášena hypertenze, včetně hypertenzní krize (viz bod 4.8). Před započítím léčby fruchintinibem je třeba již existující hypertenzi sledovat a zajistit její adekvátní kontrolu v souladu se standardní lékařskou praxí.

V případě potřeby je třeba hypertenzi řešit pomocí antihypertenziv a úpravou dávky fruchintinibu (viz bod 4.2). V případě hypertenze, kterou nelze kontrolovat antihypertenzní léčbou, a u pacientů s hypertenzní krizí se musí podávání fruchintinibu trvale ukončit.

#### Hemoragické příhody

U pacientů léčených fruchintinibem byly hlášeny hemoragické příhody, včetně příhod v gastrointestinálním (GI) traktu (viz bod 4.8). Po léčbě fruchintinibem byly u pacientů hlášeny závažné a někdy fatální hemoragické příhody.

U pacientů ohrožených krvácením, včetně pacientů léčených antikoagulancii a dalšími souběžně podávanými přípravky, které zvyšují riziko krvácení, je třeba v souladu se standardní lékařskou praxí sledovat hematologické a koagulační profily. V případě závažného krvácení vyžadujícího okamžitý lékařský zákrok se musí podávání fruchintinibu trvale ukončit (viz bod 4.2).

#### Gastrointestinální perforace

U pacientů léčených fruchintinibem byly hlášeny příhody gastrointestinální perforace, včetně fatálních příhod (viz bod 4.8).

V průběhu léčby fruchintinibem je nutné pravidelně sledovat příznaky GI perforace.

U pacientů s GI perforací se musí podávání fruchintinibu trvale ukončit.

#### Proteinurie

U pacientů léčených fruchintinibem se objevily případy proteinurie.

Proteinurie se má sledovat před zahájením a během léčby fruchintinibem v souladu se standardní lékařskou praxí. Indikuje-li testovací proužek proteinurii  $\geq 2$  g / 24 hodin, může být nezbytné léčbu přerušit, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit. U pacientů s nefrotickým syndromem je nutné léčbu fruchintinibem trvale ukončit (viz bod 4.2).

#### Syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES)

PPES je nejčastěji hlášeným dermatologickým nežádoucím účinkem (viz bod 4.8).

Pokud je zaznamenána kožní reakce stupně  $\geq 2$ , může být nezbytné léčbu přerušit, upravit dávkování nebo léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2).

#### Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

V klinických studiích byl u 1 pacienta (0,1 %) léčeného fruchintinibem hlášen PRES (viz také bod 4.8). PRES je vzácná neurologická porucha, která se může projevovat bolestmi hlavy, epileptickými záchvaty, letargií, zmateností, změnou mentální funkce, slepotou a dalšími poruchami

zraku nebo neurologickými poruchami, a to spolu s hypertenzí nebo bez ní. Pro potvrzení diagnózy PRES je třeba zobrazení mozku, pokud možno pomocí magnetické rezonance (MRI). U pacientů s PRES je nutné léčbu fruchintinibem ukončit, zajistit kontrolu hypertenze a podpůrnou léčbu dalších příznaků.

### Porucha hojení ran

V klinických studiích byla u 1 pacienta (0,1 %) léčeného fruchintinibem hlášena porucha hojení ran.

Pacientům se doporučuje, aby alespoň 2 týdny před operací přestali užívat fruchintinib. Fruchintinib nesmí být znovu podáván po dobu nejméně 2 týdnů po operaci, jak je klinicky indikováno, pokud je prokázáno dostatečné hojení rány.

### Arteriální a venózní tromboembolické příhody

Léčbu fruchintinibem se nedoporučuje zahajovat u pacientů, kteří v posledních 6 měsících prodělali tromboembolickou příhodu (včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie), nebo kteří v posledních 12 měsících prodělali cévní mozkovou příhodu či tranzitorní ischemickou ataku. Pokud existuje podezření na arteriální trombózu, musí se podávání fruchintinibu ihned ukončit.

### Pomocné látky

1mg tobolky fruchintinibu obsahují tartrazin (E 102) a oranžovou žluť SY (E 110), které mohou způsobovat alergické reakce.

5mg tobolky fruchintinibu obsahují červeň allura AC (E 129), která může způsobovat alergické reakce.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku fruchintinibu

#### *Induktory CYP3A*

Souběžné podávání fruchintinibu s rifampicinem (silný induktor CYP3A) v dávce 600 mg jednou denně snížilo  $AUC_{inf}$  fruchintinibu o 65 % a  $C_{max}$  snížilo o 12 %. Je třeba zabránit souběžnému podávání fruchintinibu se silnými a středně silnými induktory CYP3A.

#### *Inhibitory CYP3A*

Souběžné podávání fruchintinibu s itraconazolem (silný inhibitor CYP3A) v dávce 200 mg dvakrát denně nemělo za následek žádné klinicky významné změny plochy pod křivkou závislosti koncentrace na čase ( $AUC$ ) a  $C_{max}$  fruchintinibu. Při souběžném podávání fruchintinibu s inhibitory CYP3A není potřeba jeho dávku upravovat.

#### *Látky snižující sekreci žaludeční kyseliny*

Souběžné podávání fruchintinibu s rabeprazolem (inhibitor protonové pumpy) v dávce 40 mg jednou denně nemělo za následek žádné klinicky významné změny  $AUC$  fruchintinibu. Při souběžném podávání fruchintinibu s látkami snižujícími sekreci žaludeční kyseliny není potřeba jeho dávku upravovat.

## Účinek fruchintinibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

### *Léčivé přípravky, které jsou substráty P-glykoproteinu (P-gp)*

Souběžné podání jedné 150mg dávky dabigatran-etexilátu (substrát P-gp) s jednou 5mg dávkou fruchintinibu snížilo AUC dabigatranu o 9 %. Při souběžném podávání fruchintinibu se substráty P-gp není potřeba jejich dávky upravovat.

### *Léčivé přípravky, které jsou substráty proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP)*

Souběžné podání jedné 10mg dávky rosuvastatinu (substrát BCRP) s jednou 5mg dávkou fruchintinibu snížilo AUC rosuvastatinu o 19 %. Dávkování substrátů BCRP není potřeba při souběžném podávání s fruchintinibem upravovat.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženám ve fertilním věku má být doporučeno, aby během léčby fruchintinibem a alespoň 2 týdny po užití poslední dávky fruchintinibu používaly vysoce účinnou antikoncepci.

### Těhotenství

Klinické údaje o podávání fruchintinibu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Fruchintinib může na základě svého mechanismu účinku potencionálně způsobit poškození plodu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně fetálních malformací (viz bod 5.3). Přípravek FRUZAQLA se nesmí v těhotenství podávat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu fruchintinibem.

Pokud pacientka fruchintinib užívá v průběhu těhotenství nebo pokud během léčby otěhotní, musí být informována o potencionálních rizicích pro plod.

### Kojení

Bezpečnost užívání fruchintinibu v období kojení nebyla dosud stanovena. Není známo, zda se fruchintinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Údaje o vylučování fruchintinibu do mateřského mléka zvířat nejsou k dispozici. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

V průběhu léčby a po dobu 2 týdnů po podání poslední dávky je třeba kojení přerušit.

### Fertilita

Údaje o účincích fruchintinibu na fertilitu člověka nejsou k dispozici. Výsledky studií na zvířatech naznačují, že fruchintinib může narušit fertilitu u mužů a u žen (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Fruchintinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání fruchintinibu se může vyskytnout únava (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou hypertenze (49,3 %), anorexie (35,6 %), proteinurie (35,5 %), PPES (34,6 %), hypotyreóza (32,4 %), dysfonie (28,6 %), průjem (26,3 %) a astenie (24,5 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně  $\geq 3$  jsou hypertenze (19,1 %) a PPES (8,3 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální krvácení (1,5 %), pneumonie (1,5 %), hypertenze (1,5 %) a gastrointestinální perforace (1,3 %).

Četnost přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků činí 7,6 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k přerušeni léčby je proteinurie (1,6 %).

Četnost snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků činí 20,5 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími ke snížení dávky jsou PPES (6,4 %), hypertenze (3,7 %) a proteinurie (3,4 %).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na souhrnných údajích z klinických studií zahrnujících 911 pacientů s dříve léčeným mCRC. Pacienti byli vystaveni alespoň 1 dávce (5 mg) fruchintinibu v monoterapii (5 mg jednou denně po dobu 3 týdnů / 1 týden přestávka) během mediánu 3,68 měsíců.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích nebo po uvedení fruchintinibu na trh jsou uvedeny v tabulce 3 podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence. Účinek s nejčastější frekvencí je uveden jako první. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s mCRC léčených fruchintinibem (n = 911)**

Třídy orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky Všechny stupně
Infekce a infestace	Časté	Pneumonie Infekce horních cest dýchacích <sup>1</sup> Bakteriální infekce <sup>2</sup>
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie <sup>3</sup>
	Časté	Leukopenie <sup>4</sup> Neutropenie <sup>5</sup>
Endokrinní poruchy	Velmi časté	Hypotyreóza <sup>6</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Anorexie <sup>7</sup>
	Časté	Hypokalemie
Poruchy nervového systému	Méně časté	Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie <sup>*</sup>
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze <sup>8</sup>
	Není známo	Aortální disekce <sup>†</sup>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dysfonie <sup>9</sup>
	Časté	Epistaxe Bolest v krku <sup>10</sup>



<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Průjem Stomatitida <sup>11</sup>
	Časté	Gastrointestinální krvácení <sup>12</sup> Gastrointestinální perforace <sup>13</sup> Zvýšené pankreatické enzymy <sup>14</sup> Bolest úst <sup>15</sup>
	Méně časté	Pankreatitida <sup>16</sup>
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Velmi časté	Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšený celkový bilirubin <sup>17</sup> Zvýšená alaninaminotransferáza
	Méně časté	Cholecystitida <sup>18</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Velmi časté	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie
	Časté	Vyrážka <sup>19</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Velmi časté	Muskuloskeletální diskomfort <sup>20</sup> Artralgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Velmi časté	Proteinurie <sup>21</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Astenie Únava
	Časté	Zánět sliznice
	Méně časté	Porucha hojení ran <sup>*, 22</sup>

Bezpečnostní údaje jsou založené na údajích všech pacientů s mCRC, kteří obdrželi alespoň 1 dávku (5 mg) fruchintinibu v monoterapii (5 mg jednou denně po dobu 3 týdnů / 1 týden přestávka) v následujících souhrnných studiích: 2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO, 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 včetně otevřené japonské bezpečnostní úvodní kohorty; 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3; 2015-013-00US1.

\*Hlášeno v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh.

†Hlášeno po uvedení přípravku na trh.

Následující pojmy představují skupinu souvisejících příhod, které popisují zdravotní stave spíše než jedinou příhodu:

<sup>1</sup>Infekce horních cest dýchacích zahrnuje nazofaryngitidu, faryngitidu a infekci horních cest dýchacích.

<sup>2</sup>Bakteriální infekce zahrnuje asymptomatickou bakteriurii, bakteriální infekci, bakteriurii, flegmónu (celulitidu), kolitidu vyvolanou *Clostridium difficile*, infekci vyvolanou *Clostridium difficile*, sepsi vyvolanou enterobakteriemi, zánět močových cest způsobený *Escherichia coli*, folikulitidu, furunkl, paronychii, streptokokovou faryngitidu, streptokokovou bakteriemi, bakteriální zánět močových cest, zánět močových cest způsobený stafylokokem.

<sup>3</sup>Trombocytopenie zahrnuje snížený počet trombocytů, trombocytopenii.

<sup>4</sup>Leukopenie zahrnuje leukopenii, snížený počet leukocytů.

<sup>5</sup>Neutropenie zahrnuje neutropenii, snížený počet neutrofilů.

<sup>6</sup>Hypotyreóza zahrnuje zvýšení hormonu stimulujícího štítnou žlázu, hypotyreózu.

<sup>7</sup>Anorexie zahrnuje sníženou chuť k jídlu, snížení tělesné hmotnosti.

<sup>8</sup>Hypertenze zahrnuje zvýšený diastolický krevní tlak, zvýšený krevní tlak, diastolickou hypertenzi, hypertenzi, hypertenzní krizi.

<sup>9</sup>Dysfonie zahrnuje afonii, dysfonii.

<sup>10</sup>Bolest v krku zahrnuje laryngeální diskomfort, laryngeální bolest, orofaryngeální diskomfort, orofaryngeální bolest.

<sup>11</sup>Stomatitida zahrnuje aftózní vřed, vřed dásně, vřed úst, stomatitidu, vřed jazyka.

<sup>12</sup>Gastrointestinální krvácení zahrnuje anální krvácení, anastomotické krvácení, žaludeční krvácení, gastrointestinální krvácení, hematochezii, hemoroidální krvácení, krvácení v tenkém střevě, krvácení v dolní části gastrointestinálního traktu, rektální krvácení, krvácení v horní části gastrointestinálního traktu.

<sup>13</sup>Gastrointestinální perforace zahrnuje žaludeční perforaci, perforovaný žaludeční vřed, gastrointestinální perforaci, perforaci střeva, perforaci tlustého střeva, rektální perforaci, perforaci tenkého střeva.

<sup>14</sup>Zvýšené pankreatické enzymy zahrnují zvýšenou amylázu, hyperamylazemii, hyperlipasemii, zvýšenou lipázu.

<sup>15</sup>Bolest úst zahrnuje bolest dásně, bolest úst, bolest zubu.

<sup>16</sup>Pankreatitida zahrnuje pankreatitidu, akutní pankreatitidu.

<sup>17</sup>Zvýšení celkového bilirubinu zahrnuje zvýšení konjugovaného bilirubinu, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení nekonjugovaného bilirubinu v krvi, hyperbilirubinemii, žloutenku, cholestatickou hepatitidu.

<sup>18</sup>Cholecystitida zahrnuje cholecystitidu, akutní cholecystitidu, infekční cholecystitidu.

<sup>19</sup>Vyrážka zahrnuje vyrážku, erytematózní vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivá vyrážku.

<sup>20</sup>Muskuloskeletální diskomfort zahrnuje bolest kostí, svalový spasmus, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální bolest, bolest krku, bolest v končetině.

<sup>21</sup>Proteinurie zahrnuje albuminurii, přítomnou bílkovinu v moči, proteinurii.

<sup>22</sup>Porucha hojení ran zahrnuje poruchu hojení, dehiscenci ran.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje o následujících vybraných nežádoucích účincích jsou založeny na pacientech, kteří obdrželi alespoň 1 dávku (5 mg) fruchintinibu (5 mg jednou denně po dobu 3 týdnů / 1 týden přestávka) ve třech randomizovaných placebem kontrolovaných studiích (2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO, 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Pokyny k řešení těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

### *Hypertenze*

Hypertenze byla hlášena u 47,4 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Přibližně polovina těchto příhod se vyskytla během prvních 2 týdnů po zahájení léčby fruchintinibem. Případy hypertenze stupně  $\geq 3$  byly hlášeny u 18,4 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Střední doba nástupu u pacientů léčených fruchintinibem činila 15 dní (rozmezí: 1 den až 7,6 měsíců). U tří pacientů (0,4 %) léčených fruchintinibem se vyskytla hypertenzní krize. Ve většině případů reakce ustoupily nebo byly vyřešeny po přerušení léčby nebo snížení dávky, k čemuž došlo u 3,1 %, resp. 3,7 % pacientů. U 0,5 % pacientů vedla hypertenze k trvalému ukončení léčby.

### *Hemoragické příhody*

Hemoragické příhody byly hlášeny u 26,5 % pacientů v rameni s fruchintinibem a u 14,6 % pacientů v rameni s placebem. Většina hemoragických příhod u pacientů léčených fruchintinibem byla lehkých až středně těžkých (incidence hemoragických příhod stupně  $\geq 3$  byla v rameni s fruchintinibem 2,0 %). Střední doba nástupu u pacientů léčených fruchintinibem činila 23 dní (rozmezí: 1 den až 9,8 měsíců). Fatální hemoragické příhody byly hlášeny u 0,5 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Incidence hemoragických příhod vedoucích k přerušení podávání přípravku činila 1,2 %. Nejčastějšími hemoragickými příhodami bylo gastrointestinální krvácení (7 %) a epistaxe (5,6 %). Nejčastěji hlášenou závažnou hemoragickou příhodou bylo gastrointestinální krvácení, které bylo hlášeno u 1,5 % pacientů v rameni s fruchintinibem ve srovnání s 0,5 % pacientů v rameni s placebem.

### *Gastrointestinální (GI) perforace*

Případy gastrointestinální perforace byly hlášeny u 1,5 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Fatální GI perforace byla hlášena u 0,1 % pacientů léčených fruchintinibem. Nejčastějším případem GI perforace byla intestinální perforace (0,8 %). Incidence případů GI perforace vedoucích k ukončení podávání přípravku činila 1,0 %.

### *Proteinurie*

Proteinurie byla hlášena u 32,9 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Většina případů proteinurie u pacientů léčených fruchintinibem byla lehkých až středně těžkých (incidence proteinurie stupně  $\geq 3$  byla v rameni s fruchintinibem 2,8 %). Střední doba nástupu u pacientů léčených fruchintinibem činila 28 dní (rozmezí: 6 dní až 1,3 roku). Většina příhod ustoupila nebo byla vyřešena po přerušení léčby nebo snížení dávky. U 1,8 % pacientů léčených fruchintinibem vedla proteinurie k trvalému ukončení léčby.

### *Syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES)*

Syndrom palmoplantární erytrodysestezie byl hlášen u 32,7 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Incidence PPES stupně  $\geq 3$  v rameni s fruchintinibem činila 8,5 %. Střední doba nástupu u pacientů léčených fruchintinibem činila 20 dní (rozmezí: 1 den až 7,4 měsíců). Ve většině případů reakce ustoupily nebo byly vyřešeny po přerušení léčby nebo snížení dávky, k čemuž došlo u 6,4 %, resp. 6,3 % pacientů. U 0,5 % léčených pacientů vedl PPES k trvalému ukončení léčby.

### *Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)*

Jeden případ (0,1 %) PRES (stupně 4) byl hlášen u pacientů, kteří v klinické studii dostávali fruchintinib v monoterapii. PRES byl také hlášen po uvedení přípravku na trh. Všechny případy PRES se vyřešily po ukončení léčby a vysazení dávky.

### *Hypotyreóza*

Hypotyreóza byla hlášena u 31,5 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Incidence poruchy štítné žlázy stupně  $\geq 3$  v rameni s fruchintinibem byla nízká (0,3 %). Střední doba nástupu u pacientů léčených fruchintinibem činila 56 dní (rozmezí: 18 dní až 1,4 roku). Žádné příhody nevedly ke snížení dávky či k ukončení léčby.

### *Infekce*

Infekce byly hlášeny u 23,4 % pacientů v rameni s fruchintinibem a u 13,3 % pacientů v rameni s placebem. Většina infekcí u pacientů léčených fruchintinibem byla lehkých až středně těžkých (incidence infekcí stupně  $\geq 3$  byla v rameni s fruchintinibem 6 %). Závažné infekce byly hlášeny u 4,1 % pacientů a fatální infekce byly hlášeny u 1,0 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Infekce mající za následek přerušení podávání přípravku se vyskytly u 0,9 % pacientů. Nejčastější infekcí byl zánět horních cest dýchacích (5,0 %). Nejčastěji hlášenou závažnou infekcí byla pneumonie (1,4 %).

### *Abnormality testů jaterních funkcí*

Abnormality testů jaterních funkcí byly hlášeny u 36,4 % pacientů v rameni s fruchintinibem a u 23,5 % pacientů v rameni s placebem. Většina jaterních poruch u pacientů léčených fruchintinibem byla lehkých až středně těžkých (abnormality testů jaterních funkcí stupně  $\geq 3$  se vyskytly u 8,8 % pacientů v rameni s fruchintinibem). Nejčastějšími abnormálními výsledky funkčních jaterních testů byly zvýšení AST (18,1 %), zvýšení celkového bilirubinu (18,3 %) a zvýšení ALT (15,5 %). Střední doba nástupu u pacientů léčených fruchintinibem činila 28 dní (rozmezí: 4 dny až 12 měsíců). Závažné abnormální výsledky funkčních jaterních testů byly hlášeny u 2,3 % pacientů a abnormální výsledky funkčních jaterních testů s fatálními následky byly hlášeny u 0,3 % pacientů v rameni s fruchintinibem. Abnormální výsledky funkčních jaterních testů mající za následek přerušení podávání přípravku a snížení dávky se vyskytly u 4,6 %, resp. 2,0 % pacientů, k trvalému ukončení podávání došlo u 1,5 % pacientů.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Nejvyšší dávka fruchintinibu studovaná v klinických studiích činila 6 mg za den.

Účinky předávkování fruchintinibem nejsou známy, žádné specifické antidotum fruchintinibu není známo. V případě předávkování přerušete podávání fruchintinibu, je třeba provést obecná podpůrná opatření a pacienta sledovat až do klinické stabilizace.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, tyrosinkinázové inhibitory receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR), kód ATC: L01EK04

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Fruchintinib je selektivní inhibitor tyrosinové kinázy VEGFR -1, -2 a -3 s protinádorovými účinky vyplývajícími ze suprese nádorové angiogeneze.

#### Elektrofysiologie srdce

Při doporučené dávce fruchintinibu nebylo pozorováno žádné prodloužení korigovaného intervalu QT (QTc) na srdeční frekvenci ( $> 10$  milisekund). Analýza koncentrace-QT ( $n = 205$ ) neprokázala souvislost mezi koncentracemi fruchintinibu v plazmě a změnami intervalu QTc oproti výchozí hodnotě.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost fruchintinibu a nejlepší podpůrné péče (best supportive care, BSC) byly hodnoceny v randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii fáze III (FRESCO-2) u pacientů s mCRC dříve léčených například chemoterapií na bázi oxaliplatinu či irinotekanu. Klinická účinnost fruchintinibu ve studii FRESCO-2 je popsána níže.

#### *Studie FRESCO-2*

Klinická účinnost a bezpečnost fruchintinibu byly hodnoceny v globální, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii fáze III (FRESCO-2) u 691 pacientů s mCRC, kteří byli dříve léčeni standardními schválenými léčebnými postupy, včetně chemoterapie na bázi fluorpyrimidinu, oxaliplatinu a irinotekanu, anti-VEGF biologické léčby, anti-EGFR léčby, pokud se jednalo o onemocnění s RAS genem divokého typu, a došlo u nich k progresi onemocnění nebo měli intoleranci k trifluridinu/tipiracilu a/nebo regorafenibu. Pacienti byli považováni za netolerantní k trifluridinu/tipiracilu nebo regorafenibu, pokud dostali alespoň 1 dávku jedné z uvedených látek a léčbu ukončili z jiného důvodu než kvůli progresi onemocnění. Pacienti s nádory MSI-H či dMMR byli dříve léčeni inhibitory imunitních kontrolních bodů a pacienti s nádory s mutacemi BRAF V600E byli dříve léčeni inhibitory BRAF, pokud tyto inhibitory byly schváleny a byly dostupné v příslušné zemi nebo regionu, kde se pacient nacházel. Randomizace byla stratifikována podle předchozí léčby (trifluridin/tipiracil vs. regorafenib vs. trifluridin/tipiracil a regorafenib), stavu RAS (divoký typ vs. mutovaný) a délky trvání metastazujícího onemocnění ( $\leq 18$  měsíců vs.  $> 18$  měsíců).

Vyloučení byli pacienti se skóre výkonnostního stavu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$ , ejekční frakcí levé komory  $\leq 50$  %, systolickým krevním tlakem  $> 140$  mm Hg nebo diastolickým krevním tlakem  $> 90$  mm Hg, proteinem v moči  $\geq 1$  g/24 h nebo tělesnou hmotností  $< 40$  kg. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Klíčovým sekundárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresce (PFS, podle posouzení zkoušejícího s použitím kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST, verze 1.1)) a další podpůrné sekundární cílové parametry zahrnovaly míru kontroly onemocnění.

Celkem 691 pacientů bylo randomizováno (2:1) k léčbě dávkou 5 mg fruchintinibu podávaného perorálně jednou denně ( $n = 461$ ) plus BSC nebo k podávání placeba perorálně jednou denně ( $n = 230$ ) plus BSC (dále jen fruchintinib, resp. placebo) po dobu 21 dní a následně 7 dnů bez léčby, což představuje 28denní léčebný cyklus.

Medián věku 691 randomizovaných pacientů byl 64 let (rozmezí: 25 až 86), přičemž 47 % bylo ve věku  $\geq 65$  let. Pacentů (mužů) bylo 55,7 %, 80,9 % bylo bělochů, a skóre ECOG PS = 0 (43,1 %)

nebo 1 (56,9 %). U 36,9 % pacientů byl při vstupu do studie hlášen nádor s RAS divokého typu. Medián trvání metastazujícího onemocnění byl 39 měsíců (rozmezí: 6 měsíců až 16,1 let). Medián předchozích linií léčby metastazujícího onemocnění byl 4 (rozmezí: 2 až 16).

Vedle předchozí chemoterapeutické léčby na bázi fluorpyrimidinu, oxaliplatinu a irinotekanu dostávalo 96,4 % pacientů anti-VEGF léčbu, 38,8 % dostávalo anti-EGFR léčbu, 52,2 % dostávalo trifluridin/tipiracil, 8,4 % dostávalo regorafenib, 39,4 % dostávalo trifluridin/tipiracil i regorafenib, 4,6 % podstupovalo léčbu imunoterapií a 2,3 % dostávalo inhibitor BRAF.

Ve studii FRESCO-2 vedlo přidání fruchintinibu k BSC ve srovnání s placebem a BSC ke statisticky významnému zlepšení OS a PFS (viz tabulka 4 a obrázek 1).

**Tabulka 4: Výsledky účinnosti podle studie FRESCO-2**

Cílový parametr	Fruchintinib (n = 461)	Placebo (n = 230)
<b>OS</b>		
Medián v měsících (95% IS)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Poměr rizik <sup>1</sup> (95% IS)	0,66 (0,55; 0,80)	
p-hodnota <sup>2</sup>	< 0,001	
<b>PFS<sup>3</sup></b>		
Medián v měsících (95% IS)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Poměr rizik <sup>1</sup> (95% IS)	0,32 (0,27 až 0,39)	
p-hodnota <sup>2</sup>	< 0,001	

Zkratky: IS = interval spolehlivosti, HR = poměr rizik, n = počet pacientů, OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresu

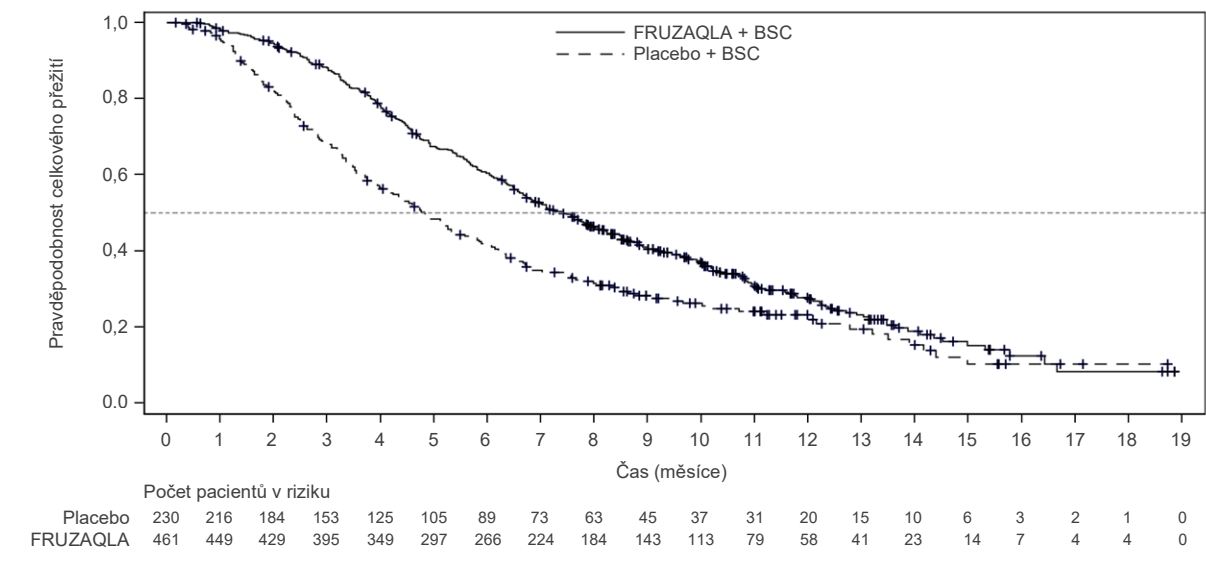
Medián OS a PFS se vypočítal metodou podle Kaplana a Meiera.

<sup>1</sup>HR a jeho 95% IS byl odhadnut pomocí stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik (beroucí v úvahu stratifikační faktory), ve kterém je léčebné rameno jedinou proměnnou v modelu.

<sup>2</sup>p-hodnota (2stranná) se vypočítala pomocí stratifikovaného log-rank testu, aby se zohlednily stratifikační faktory.

<sup>3</sup>Posouzeno zkoušejícím s použitím RECIST, verze 1.1

**Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii FRESCO-2**



## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem FRUZAQLA u všech podskupin pediatrické populace u metastazujícího kolorektálního karcinomu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po perorálním podání fruchintinibu činila střední doba dosažení maximální plazmatické koncentrace fruchintinibu ( $T_{max}$ ) přibližně 2 hodiny. U fruchintinibu se druhé absorpční maximum objevilo přibližně za 24 hodin po podání přípravku. Po opakovaném dávkování jednou denně se expozice fruchintinibu ( $C_{max}$  a  $AUC_{0-24h}$ ) zvyšovala úměrně k dávce v rozmezí dávek od 1 do 6 mg (0,2- až 1,2násobek doporučeného dávkování). Po podávání dávky 5 mg fruchintinibu jednou denně po dobu 21 dnů se 7 dní bez léčby v každém 28denním cyklu u pacientů s pokročilými solidními nádory bylo ustáleného stavu fruchintinibu dosaženo po 14 dnech a průměrná akumulace na základě  $AUC_{0-24h}$  představovala v poměru k jedné dávce 4násobek. Při doporučené dávce 5 mg fruchintinibu činil geometrický průměr (% CV)  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24h}$  fruchintinibu v ustáleném stavu 300 ng/ml (28 %), resp. 5880 ng\*h/ml (29 %).

### *Vliv jídla*

Ve srovnání se stavem na lačno nemělo u zdravých subjektů jídlo s vysokým obsahem tuku na farmakokinetiku fruchintinibu žádný klinicky významný vliv. Fruchintinib lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

### Distribuce

Hodnota zdánlivého distribučního objemu fruchintinibu činí přibližně 48,5 l. Vazba fruchintinibu na plazmatické bílkoviny *in vitro* činí přibližně 95 %, zejména se váže na lidský sérový albumin.

### Biotransformace

Fruchintinib je metabolizován řadou enzymů, včetně CYP450 (podskupiny CYP3A a CYP2C) a enzymovými systémy jinými než CYP450. Studie metabolismu *in vivo* a hmotnostní bilance [ $^{14}C$ ] značeného fruchintinibu prokázala, že fruchintinib v lidské plazmě existuje hlavně v nezměněné formě, což představuje přibližně 72 % celkové expozice v plazmě, a N-demethyl metabolit fruchintinibu zprostředkovaný CYP3A4 představuje přibližně 17 % celkové expozice v plazmě. Další metabolické cesty zahrnují vícemístnou monooxidaci, O-demethylaci, N-demethylaci, řetězec O-derivátů chinazolinu a hydrolýzu amidů. Metabolity fáze II jsou především konjugáty kyseliny glukuronové a kyseliny sírové produktů fáze I.

### *Studie in vitro*

#### *Enzymy cytochromu P450*

Z izoforem CYP byl hlavním enzymem podílejícím se na metabolismu fruchintinibu CYP3A4, s menším přispěním CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19.

Fruchintinib není v terapeuticky relevantních koncentracích inhibítorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A, ani induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP3A.

#### *Transportní systémy*

Fruchintinib není substrátem P-glykoproteinu (P-gp), proteinu transportujícího organické anionty (OATP)1B1 ani OATP1B3. V podmínkách *in vitro* inhiboval fruchintinib v závislosti na dávce P-

glykoprotein (P-gp) a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) a prokázala se u něj rozpustnost ve vodě závislá na pH.

Fruchintinib není v terapeuticky relevantních koncentracích inhibítorem OATP1B1, OATP1B3, transportního systému organických aniontů (OAT)1, OAT3, transportního systému organických kationtů (OCT)2, proteinů extruze léčiv a toxinů (MATE)1 ani MATE2-K.

### Eliminace

Zdánlivá clearance (Cl/F) fruchintinibu činí v ustáleném stavu po dávce jednou denně u pacientů s pokročilými solidními nádory 14,8 ml/min. Průměrný poločas eliminace fruchintinibu je přibližně 42 hodin.

Po podání jedné 5mg radioaktivně značené dávky fruchintinibu zdravým subjektům bylo přibližně 60 % dávky eliminováno v moči (0,5 % dávky jako nezměněný fruchintinib) a 30 % dávky ve stolici (5 % dávky jako nezměněný fruchintinib).

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Na základě populačních farmakokinetických analýz neměla lehká až středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) 30 až 89 ml/min) na farmakokinetiku fruchintinibu žádný klinicky významný vliv. Ve farmakokinetické studii byly AUC<sub>0-inf</sub> a C<sub>max</sub> nevázaného fruchintinibu u subjektů se středně těžkou (CrCl 30–59 ml/min, n = 8) či těžkou (CrCl 15–29 ml/min, n = 8) poruchou funkce ledvin podobné jako u subjektů s normální funkcí ledvin (CrCl ≥ 90 ml/min, n = 8).

#### *Porucha funkce jater*

Mezi pacienty s normální funkcí jater a pacienty s lehkou (celkový bilirubin ≤ ULN s AST větším než ULN nebo celkový bilirubin > 1- až 1,5násobek ULN s AST) poruchou funkce jater nebyly na základě populačních farmakokinetických analýz pozorovány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetiky fruchintinibu. Na základě farmakokinetické studie věnované poruše funkce jater po perorálním podání jedné 2mg dávky fruchintinibu nebyly u subjektů se středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater pozorovány žádné klinicky významné rozdíly AUC s normalizovanou dávkou fruchintinibu.

#### *Věk, tělesná hmotnost, pohlaví či rasa*

Populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že věk (18 až 82 let), tělesná hmotnost (48 až 108 kg), pohlaví a rasa neměly na farmakokinetiku fruchintinibu žádný klinicky významný vliv.

### Pediatrická populace

S fruchintinibem nebyly u pacientů do 18 let provedeny žádné farmakokinetické studie.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách a reprodukční toxicity byla toxicita pozorována při průměrných koncentracích fruchintinibu v plazmě pod očekávanými humánními terapeutickými koncentracemi.

### Toxicita po opakovaných dávkách

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách byly účinky na hlavní cílové orgány identifikovány v gastrointestinálním traktu, hepatobiliárním systému, imunitním systému, kosterní soustavě (femur a zuby), ledvinách, hematopoietickém systému a nadledvinách a zdá se, že souvisejí s farmakologií

inhibitoru VEGFR a/nebo s poškozením signální dráhy VEGF. Všechny nálezy byly reverzibilní po 4 týdnech bez léčby, s výjimkou kosterní soustavy (zlomené/vypadlé zuby).

### Porucha fertility

Ve studii fertility a raného embryonálního vývoje provedené na potkanech byly reprodukční ukazatele u samců a samic sníženy při expozicích přibližně 3,2- resp. 0,8násobku AUC u člověka. Ve stejné studii byly pozorovány vyšší preimplantační ztráty závislé na dávce

### Reprodukční toxicita

Ve studii embryofetálního vývoje provedené na potkanech byly embryotoxické a teratogenní účinky zahrnující fetální externí, viscerální a vrozené muskuloskeletální malformace pozorovány při subklinických úrovních expozice za nepřítomnosti nadměrné mateřské toxicity. Malformace ovlivňovaly primárně hlavu, ocas, jazyk, cévy, srdce, tymus a vyvíjející se kostru (zejména páteř).

### Genotoxicita

Žádný důkaz genotoxicity nebyl ve studiích *in vitro* a *in vivo* pozorován.

### Kancerogeneze

Studie kancerogenity nebyly s fruchintinibem provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Kukuřičný škrob  
Mikrokrytalická celulóza (E 460)  
Mastek (E 553b)

#### Tobolka (pouze 1 mg tvrdé tobolky)

Želatina  
Oxid titaničitý (E 171)  
Tartrazin (E 102)  
Oranžová žlut' SY (E 110)

#### Tobolka (pouze 5 mg tvrdé tobolky)

Želatina  
Oxid titaničitý (E 171)  
Červeň allura AC (E 129)  
Brilantní modř FCF (E 133)

#### Potiskový inkoust

Šelak (E 904)  
Propylenglykol (E 1520)  
Hydroxid draselný  
Černý oxid železitý (E 172)



## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z polyetylenu o vysoké hustotě (HDPE) (45 ml) s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem a HDPE vložkou s vysoušedlem obsahující silikagel. Vysoušedlo se musí ponechat uvnitř lahvičky.

Lahvička obsahuje 21 tvrdých tobolek. Lahvička je zabalena do krabičky.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. června 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

06/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

