

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

^{Pr}FRUZAQLA

Capsules de fruquintinib

Capsules, 1 mg et 5 mg, pour prise orale

Agent antinéoplasique

Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date de l'autorisation
initiale :
2024-09-10

Numéro de contrôle : 275803

FRUZAQLA et le logo FRUZAQLA sont des marques de commerce de HUTCHMED Group Enterprises Limited, utilisées sous licence.

TAKEDA et le logo TAKEDA sont des marques déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants et adolescents	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	14
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	18
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire	19
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	21
9.4 Interactions médicament-médicament	21
9.5 Interactions médicament-aliment	24
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	24
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	24

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	24
10.1	Mode d'action.....	24
10.2	Pharmacodynamie.....	25
10.3	Pharmacocinétique.....	25
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	26
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		27
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	27
14.1	Études cliniques par indication.....	27
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	31
14.3	Immunogénicité.....	31
15	MICROBIOLOGIE.....	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	32
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.....		34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FRUZAQLA (capsules de fruquintinib) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) qui ont préalablement reçu les traitements standard existants, y compris les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti-VEGF, les agents anti-EGFR (en présence du gène RAS de type sauvage) et l'association trifluridine-tipiracil ou le régorafénib, ou qui ne sont pas de bons candidats pour ces traitements.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Aucune différence globale n'a été observée en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité de FRUZAQLA chez les patients âgés comparativement aux patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

FRUZAQLA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement par FRUZAQLA doit être instauré par un médecin ayant de l'expérience dans l'emploi de médicaments anticancéreux.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de FRUZAQLA est de 5 mg (une capsule de 5 mg) administrés par voie orale une fois par jour, à peu près à la même heure, pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période de repos de 7 jours, soit un cycle complet de 28 jours.

Le traitement par FRUZAQLA doit être poursuivi jusqu'à confirmation de la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable.

Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

Le traitement par FRUZAQLA doit être arrêté définitivement si le patient ne tolère pas une dose de 3 mg une fois par jour. Le [tableau 1](#) présente le schéma recommandé de réduction de la dose en cas d'effets indésirables.

Tableau 1 – Schéma recommandé de réduction de la dose de FRUZAQLA

Schéma de réduction de dose	Schéma posologique	Nombre de capsules et teneur
Première réduction de la dose	4 mg une fois par jour	Quatre capsules de 1 mg une fois par jour
Deuxième réduction de la dose	3 mg une fois par jour	Trois capsules de 1 mg une fois par jour

Le [tableau 2](#) présente les modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables.

Tableau 2 – Modifications posologiques recommandées pour FRUZAQLA en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Gravité ¹	Modification du traitement
Hypertension	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement si l'hypertension de grade 3 persiste malgré la mise en route ou la modification du traitement antihypertenseur. • Si l'hypertension revient au grade 1 ou à sa valeur initiale, reprendre à une dose réduite conformément au tableau 1. • Si le patient souffre toujours d'hypertension de grade 3 après avoir pris 3 mg par jour, cesser définitivement le traitement.
	Grade 4	Cesser définitivement le traitement.
Hémorragies	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement jusqu'à la disparition complète ou jusqu'au retour à un grade 1 ou aux valeurs initiales. • Reprendre à une dose réduite conformément au tableau 1. • Si les hémorragies de grade 2 persistent après la prise de 3 mg par jour, cesser définitivement le traitement.
	Grade ≥ 3	Cesser définitivement le traitement.
Protéinurie	≥ 2 g/24 heures	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement jusqu'à la disparition complète ou jusqu'au retour à des valeurs < 1 g/24 heures (grade 1). • Reprendre à une dose réduite conformément au tableau 1. • Si la protéinurie ≥ 2 g/24 heures persiste après la prise de 3 mg par jour, cesser définitivement le traitement.

		Cesser définitivement le traitement en présence d'un syndrome néphrotique.
Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique	Taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la LSN	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement jusqu'au retour à un grade 1 ou aux valeurs initiales. • Reprendre à une dose réduite conformément au tableau 1. • Si des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique de grade 2 ou 3 persistent après la prise de 3 mg par jour, cesser définitivement le traitement.
	Taux d'ALT ou d'AST supérieur à 3 fois la LSN et taux de bilirubine totale concomitant supérieur à 2 fois la LSN (en l'absence d'autres causes)	Cesser définitivement le traitement.
	Taux d'AST ou d'ALT supérieur à 20 fois la LSN ou taux de bilirubine supérieur à 10 fois la LSN	Cesser définitivement le traitement.
Érythrodysesthésie palmoplantaire (EPP)	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer un traitement de soutien. • Interrompre le traitement jusqu'au retour à un grade 1 ou aux valeurs initiales. Reprendre à la même dose.
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer un traitement de soutien. • Interrompre le traitement jusqu'au retour à un grade 1 ou aux valeurs initiales. • Reprendre à une dose réduite conformément au tableau 1. <p>Si l'EPP de grade 3 persiste après la prise de 3 mg par jour, cesser définitivement le traitement.</p>
Autres effets indésirables	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement jusqu'à ce que la réaction régresse à un grade 1 ou à l'état initial. • Reprendre à une dose réduite conformément au tableau 1. • Si d'autres effets indésirables de grade 3 persistent après la prise de 3 mg par jour, cesser définitivement le traitement.

	Grade 4	Cesser le traitement. Envisager de reprendre à une dose réduite conformément au tableau 1 si les symptômes de toxicité reviennent au grade 1 ou aux valeurs initiales et que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.
--	---------	---

LSN = limite supérieure de la normale

¹ Grades établis selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du National Cancer Institute (NCI), version 5.0 (NCI CTCAE v5).

Populations particulières

Pédiatrie : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Gériatrie : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale inférieur ou égal à la LSN avec un taux d'AST supérieur à la LSN ou taux de bilirubine totale de plus de 1 à 1,5 fois la LSN et tout taux d'AST) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Les données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale supérieur à 1,5 fois et inférieur à 3 fois la LSN et tout taux d'AST) sont peu nombreuses (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

L'emploi de FRUZAQLA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (taux de bilirubine totale supérieur à 3 fois la LSN et tout taux d'AST), étant donné que FRUZAQLA n'a pas été étudié dans cette population.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.4 Administration

FRUZAQLA doit être administré par voie orale et peut être pris avec ou sans nourriture. Les capsules FRUZAQLA doivent être avalées entières.

4.5 Dose oubliée

Si moins de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où FRUZAQLA aurait dû être pris, le patient doit prendre la dose oubliée, puis prendre la prochaine dose suivant l'horaire d'administration habituel.

Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où FRUZAQLA aurait dû être pris, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, puis prendre la prochaine dose suivant l'horaire d'administration habituel.

En cas de vomissements après la prise d'une dose, le patient ne doit pas prendre une autre dose le même jour, mais reprendre son schéma posologique habituel le lendemain, à l'heure normalement prévue.

5 SURDOSAGE

La dose la plus élevée de FRUZAQLA étudiée dans les études cliniques a été de 6 mg par jour. Les effets indésirables le plus souvent observés à cette dose étaient l'augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang, l'érythrocytose, la protéinurie et l'arthralgie.

Les effets d'un surdosage par FRUZAQLA ne sont pas connus. Il n'y a pas d'antidote connu au surdosage par FRUZAQLA. En cas de surdosage par FRUZAQLA, le traitement doit être interrompu; des mesures de soutien générales doivent alors être prises et maintenues jusqu'à la stabilisation clinique du patient.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule / 1 mg, 5 mg / fruquintinib	Amidon de maïs, bleu FD et C n° 1 (bleu brillant FCF) [5 mg], cellulose microcristalline, dioxyde de titane, encre d'impression de qualité pharmaceutique, gélatine, jaune FD et C n° 5 (tartrazine) [1 mg], jaune FD et C n° 6 (jaune soleil FCF) [1 mg], rouge FD et C n° 40 (rouge allura AC) [5 mg], talc

FRUZAQLA est présenté sous forme de capsules, selon les formes pharmaceutiques suivantes :

- 1 mg : capsule de taille 3 avec une coiffe opaque jaune et un corps opaque blanc (inscription HM013 1 mg sur le corps à l'encre noire)
- 5 mg : capsule de taille 1 avec une coiffe opaque rouge et un corps opaque blanc (inscription HM013 5 mg sur le corps à l'encre noire)

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants et emballé dans une boîte. Chaque flacon contient 21 capsules et une cartouche déshydratante pour protéger les capsules de l'humidité.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

Hypertension

Des cas d'hypertension, y compris des crises hypertensives (0,3 %), ont été signalés chez 49,4 % des 911 patients atteints d'un CCRm et traités par FRUZAQLA. Environ la moitié de ces cas ont été observés au cours des deux premières semaines de traitement par FRUZAQLA. La fréquence des cas d'hypertension de grade ≥ 3 était de 19,1 %. Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hypertension était de 14 jours chez les patients traités par FRUZAQLA (intervalle de 1 jour à 7,6 mois). Trois (0,3 %) patients traités par FRUZAQLA ont connu un épisode d'hypertension menaçant le pronostic vital. Dans la majorité des cas, l'hypertension a disparu. Des cas d'hypertension ayant entraîné l'interruption du traitement ou une réduction de la dose ont été signalés chez 3,1 % et 3,7 % des patients, respectivement. Chez 0,5 % des patients traités par FRUZAQLA, l'hypertension a mené à l'arrêt définitif du traitement.

L'hypertension préexistante doit être maîtrisée de manière adéquate avant d'amorcer le traitement par FRUZAQLA.

Toute hypertension doit être prise en charge au moyen d'antihypertenseurs et la dose de FRUZAQLA doit être ajustée au besoin (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il faut cesser définitivement l'administration de FRUZAQLA en cas d'hypertension qui ne peut être maîtrisée au moyen d'un traitement antihypertenseur ou en présence de crise hypertensive.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de FRUZAQLA sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. FRUZAQLA pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire un véhicule et à utiliser des machines. L'administration de FRUZAQLA pourrait entraîner de la fatigue (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La prudence reste de mise au moment de conduire un véhicule motorisé ou de faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses.

Gastro-intestinal

Perforation gastro-intestinale (GI)

Des cas de perforation GI ont été signalés chez 2,5 % des 911 patients atteints d'un CCRm et traités par FRUZAQLA. Des perforations GI mortelles ont été signalées chez 0,1 % des patients traités par FRUZAQLA. Le type de perforation GI le plus souvent signalé était la perforation intestinale (0,7 %). Chez 1,2 % des patients traités par FRUZAQLA, une perforation GI a mené à l'arrêt définitif du traitement.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance périodique pendant le traitement par FRUZAQLA, afin de déceler la présence de tout symptôme de perforation GI.

Il convient de cesser définitivement le traitement par FRUZAQLA chez les patients qui présentent une perforation GI.

Hépatique

Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique

FRUZAQLA peut causer des lésions hépatiques.

Au cours des études cliniques, des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique ont été signalés chez 37,7 % des 911 patients atteints d'un CCRm et traités par FRUZAQLA, y compris des cas mortels (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Parmi les patients traités par FRUZAQLA, les affections hépatobiliaires étaient, pour la plupart, légères ou modérées. La fréquence des résultats anormaux de grade ≥ 3 aux épreuves de la fonction hépatique était de 8,8 %. Les résultats anormaux les plus fréquents aux épreuves de la fonction hépatique étaient l'élévation du taux d'AST (18,9 %), l'élévation du taux d'ALT (16,4 %) et l'élévation du taux de bilirubine totale (14,5 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de résultats anormaux était de 27 jours (intervalle de 4 jours à 12 mois) chez les patients traités par FRUZAQLA. Des résultats anormaux graves aux épreuves de la fonction hépatique ont été signalés chez 2,4 % des patients. Des résultats anormaux mortels aux épreuves de la fonction hépatique ont été signalés chez 0,2 % des patients. Des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique ont entraîné une interruption du traitement et une réduction de la dose chez 5,0 % et 1,9 % des patients, respectivement, en plus de mener à l'arrêt définitif du traitement chez 1,9 % des patients.

Il faut surveiller les résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique avant et pendant le traitement par FRUZAQLA. Compte tenu de la gravité et de la persistance des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique comme en témoignent les valeurs élevées révélées par ces épreuves, il faut interrompre le traitement, puis réduire la dose ou arrêter définitivement le traitement.

Infections

On a fait état de cas d'infection, y compris de décès, chez des patients traités par FRUZAQLA.

Des cas d'infection ont été signalés chez 24,4 % des 911 patients atteints d'un CCRm et traités par FRUZAQLA (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Parmi les patients traités par FRUZAQLA, les infections étaient, pour la plupart, légères ou modérées. La fréquence des infections de grade ≥ 3 était de 6,9 %. Des infections graves ont été signalées chez 4,7 % des patients. La fréquence des infections associées à une interruption du traitement était de 0,8 %. Les infections les plus fréquentes étaient l'infection des voies respiratoires supérieures (3,2 %) et la pneumonie (2,5 %). L'infection grave et mortelle le plus souvent signalée était la pneumonie (1,5 % et 0,4 %, respectivement).

Le traitement par FRUZAQLA doit être interrompu en cas d'infection de grade 3 ou 4 ou d'aggravation de l'infection, tous grades confondus. Le traitement par FRUZAQLA doit être repris à la même dose une fois l'infection résorbée.

Surveillance et tests de laboratoire

L'hypertension doit être surveillée et prise en charge au moyen d'un traitement antihypertenseur standard pendant le traitement par FRUZAQLA selon les indications cliniques.

Chez les femmes en âge de procréer, il faut écarter la possibilité d'une grossesse avant d'instaurer le traitement par FRUZAQLA.

Il faut surveiller régulièrement la présence de protéines dans les urines.

Il convient de surveiller les paramètres hématologiques et de coagulation chez les patients qui présentent un risque d'hémorragie.

Surveiller la fonction hépatique avant la mise en route du traitement, puis périodiquement par la suite.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance périodique afin de déceler la présence de tout symptôme de perforation GI.

Neurologique

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Des cas de SEPR ont été signalés chez 0,1 % des 911 patients atteints d'un CCRm et traités par FRUZAQLA. Le SEPR est un trouble neurologique rare qui peut se caractériser par des céphalées, des convulsions, de la léthargie, de la confusion, une altération cognitive, la cécité et d'autres troubles visuels ou neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR nécessite une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Il convient de cesser définitivement le traitement par FRUZAQLA chez les patients présentant un SEPR. La maîtrise de l'hypertension et une prise en charge médicale de soutien des autres symptômes sont recommandées.

Considérations péri-opératoires

Complication de la cicatrisation des plaies

Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée pour évaluer l'effet de FRUZAQLA sur la cicatrisation des plaies.

Une altération de la cicatrisation des plaies a été signalée chez 1 des 911 (0,1 %) patients atteints d'un CCRm et traités par FRUZAQLA.

Les patients doivent s'abstenir de prendre FRUZAQLA pendant au moins 2 semaines avant une intervention chirurgicale. Après une intervention chirurgicale, le traitement par FRUZAQLA ne doit pas être repris avant au moins 2 semaines selon les indications cliniques, lorsque la cicatrisation de la plaie est jugée satisfaisante.

Rénal

Une protéinurie est survenue chez des patients traités par FRUZAQLA. Des cas de protéinurie ont été signalés chez 35,8 % des 911 patients atteints d'un CCRm et traités par FRUZAQLA. Parmi les patients traités par FRUZAQLA, les manifestations liées à une protéinurie étaient, pour la plupart, légères ou modérées; la fréquence des cas de protéinurie de grade ≥ 3 était de 2,5 %. Le temps médian écoulé avant l'apparition des manifestations était de 22 jours (intervalle de 1 jour à 1,3 an) chez les patients traités par FRUZAQLA. Dans la majorité des cas, la protéinurie a disparu à la suite d'une réduction de la dose ou d'une interruption du traitement. Chez 1,6 % des patients traités par FRUZAQLA, la protéinurie a mené à l'arrêt définitif du traitement.

Il faut surveiller régulièrement la présence de protéines dans les urines. Lorsqu'une protéinurie ≥ 2 g/24 heures sur bandelette urinaire est détectée, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose ou encore d'interrompre ou d'arrêter le traitement. Il convient de cesser définitivement le traitement par FRUZAQLA en présence d'un syndrome néphrotique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de FRUZAQLA sur la fertilité chez l'humain. Les résultats des études menées chez l'animal indiquent que FRUZAQLA peut avoir un effet sur la fertilité des mâles et des femelles (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

FRUZAQLA peut nuire au fœtus en développement ou entraîner une fausse couche, ou les deux. Il faut aviser les femmes du risque potentiel pour le fœtus et d'éviter de devenir enceintes en utilisant une méthode de contraception efficace tout au long du traitement et pendant au moins 2 semaines suivant la dernière dose de FRUZAQLA.

Un test de grossesse est recommandé pour les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par FRUZAQLA.

Il faut aviser les hommes d'éviter de concevoir un enfant pendant qu'ils reçoivent FRUZAQLA et pendant deux semaines après la dernière dose de FRUZAQLA.

Peau

L'érythrodysesthésie palmoplantaire (EPP) est l'effet indésirable dermatologique le plus fréquemment signalé. Des cas d'EPP ont été signalés chez 34,6 % des 911 patients atteints d'un CCRm et traités par FRUZAQLA. La fréquence des cas d'EPP de grade ≥ 3 était de 8,3 %. Le temps médian écoulé avant l'apparition des événements était de 19 jours (intervalle de 1 jour à 8,0 mois) chez les patients traités par FRUZAQLA. La majorité des manifestations se sont résolues. Des cas d'EPP ayant entraîné une interruption du traitement ou une réduction de la dose ont été signalés chez 6,5 % et 6,4 % des patients, respectivement. Chez 0,5 % des patients traités par FRUZAQLA, l'EPP a mené à l'arrêt définitif du traitement.

En cas de réactions cutanées de grade ≥ 2 , il peut être nécessaire d'ajuster la dose ou encore d'interrompre ou d'arrêter le traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Vasculaire

Événements thromboemboliques artériels

Les patients ayant présenté des événements thromboemboliques (y compris une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire) au cours des 6 derniers mois ou ayant subi un accident vasculaire cérébral et/ou un accident ischémique transitoire au cours des 12 derniers mois ne devraient pas amorcer un traitement par FRUZAQLA. Si l'on soupçonne une thrombose artérielle, il faut cesser immédiatement le traitement par FRUZAQLA.

Hémorragies

Des manifestations hémorragiques ont été signalées chez 27,3 % des 911 patients atteints d'un CCRm et traités par FRUZAQLA. Parmi les patients traités par FRUZAQLA, les manifestations hémorragiques étaient, pour la plupart, légères ou modérées; la fréquence des hémorragies de grade ≥ 3 était de 2,3 %. Le temps médian écoulé avant l'apparition des événements était de 22 jours (intervalle de 1 jour à 9,8 mois) chez les patients traités par FRUZAQLA. Des manifestations hémorragiques mortelles ont été signalées chez 0,5 % des patients du groupe FRUZAQLA. Chez 1,3 % des patients traités par FRUZAQLA, les manifestations hémorragiques ont entraîné l'arrêt du traitement. Les réactions hémorragiques les plus fréquentes étaient l'hémorragie gastro-intestinale (6,7 %) et l'épistaxis (6,7 %). La manifestation

hémorragique grave le plus souvent signalée était l'hémorragie gastro-intestinale, qui a été signalée chez 1,5 % des patients.

Il convient de surveiller plus fréquemment les profils hématologique et de coagulation chez les patients qui présentent un risque d'hémorragie, notamment chez ceux qui prennent des anticoagulants ou d'autres médicaments concomitants qui augmentent le risque d'hémorragie.

En cas d'hémorragie grave nécessitant des soins médicaux immédiats, il faut cesser définitivement le traitement par le fruquintinib (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Anévrismes et dissections artérielles

L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant le début du traitement par le fruquintinib, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas de données cliniques sur l'utilisation de FRUZAQLA pendant la grossesse.

D'après son mode d'action, FRUZAQLA pourrait nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Des études menées chez des femelles gestantes ont permis de mettre en évidence une mortalité fœtale et des malformations fœtales (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Par conséquent, FRUZAQLA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent être avisées d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement par FRUZAQLA et pendant au moins 2 semaines après avoir reçu la dernière dose.

Si FRUZAQLA est administré durant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement avec ce médicament ou si une femme est fécondée par un partenaire traité par FRUZAQLA, la personne enceinte doit être informée des dangers possibles pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si FRUZAQLA ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. L'existence d'un risque chez les nouveau-nés/nourrissons n'est pas exclue.

Les mères doivent s'abstenir d'allaiter durant le traitement par FRUZAQLA et pendant une période d'au moins 2 semaines après avoir reçu la dernière dose.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité global de FRUZAQLA est fondé sur les données regroupées d'études cliniques portant sur 911 patients atteints d'un CCRm qui ont été inscrits à trois études à répartition aléatoire et contrôlées par placebo (FRESCO-2, FRESCO et 2012-013-00CH1) (N = 781); trois études ouvertes (2009-013-00CH1, 2012-013-00CH3 et 2015-013-00US1) (N = 124) et une cohorte ouverte préliminaire de l'étude FRESCO-2 (N = 6). Les patients ont été exposés à au moins une dose (5 mg) de FRUZAQLA (à raison de 5 mg une fois par jour pendant 3 semaines/1 semaine de repos pendant une période médiane de 3,68 mois).

Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$), tous grades confondus, étaient les suivants : hypertension (49,3 %), anorexie (35,6 %), protéinurie (35,5 %), EPP (34,6 %), hypothyroïdie (32,4 %), dysphonie (28,6 %), diarrhée (26,3 %) et asthénie (24,5 %). La majorité de ces effets indésirables étaient de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) de grade 3 ou 4 étaient l'hypertension (19,1 %) et l'EPP (8,3 %).

Des événements indésirables graves sont survenus chez 30,1 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents ($\geq 1\%$) étaient les suivants : hémorragie gastro-intestinale (1,5 %), pneumonie (1,5 %), hypertension (1,5 %) et perforation gastro-intestinale (1,3 %).

La fréquence des interruptions du traitement en raison d'événements indésirables était de 42,4 %. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une interruption du traitement étaient l'EPP (6,5 %) et la protéinurie (5,5 %).

La fréquence de réduction de la dose en raison d'événements indésirables était de 24,7 %. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une réduction de la dose étaient l'EPP (6,4 %), l'hypertension (3,7 %) et la protéinurie (3,4 %).

La fréquence d'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables était de 18,0 %. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement étaient la protéinurie (1,6 %) et la perforation gastro-intestinale (1 %).

Des décès dus à des événements indésirables ont été signalés chez 7,1 % des patients. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné la mort étaient la pneumonie (0,4 %) et l'hémorragie gastro-intestinale (0,2 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Étude FRESCO-2

L'innocuité de FRUZAQLA a été évaluée dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (FRESCO-2) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu FRUZAQLA à raison de 5 mg par jour pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours en association avec les meilleurs soins de soutien (MSS) (n = 456) ou un placebo apparié en association avec les MSS (n = 230).

La durée médiane du traitement par FRUZAQLA était de 3 mois (intervalle de 0,3 à 19,1 mois).

Le [tableau 4](#) résume les effets indésirables observés au cours de l'étude FRESCO-2.

Tableau 4 – Effets indésirables (tous grades) survenus chez au moins 10 % des patients traités par FRUZAQLA par rapport au placebo dans l'étude FRESCO-2

Effets indésirables	FRUZAQLA + MSS N = 456		Placebo + MSS N = 230	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Affections hématologiques et lymphatiques				
Thrombocytopénie ¹	12	0,2	2	0,4
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie ²	26	0,4	2	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée ³	24	4	11	0
Stomatite ⁴	15	2	4	0,4
Troubles généraux				
Asthénie	34	8	23	4
Fatigue	20	4	16	0,9
Inflammation des muqueuses	14	0,4	3	0
Affections hépatobiliaires				
Élévation du taux de bilirubine totale ⁵	12	4	7	5
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	11	2	5	1
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	10	3	4	0,4
Troubles du métabolisme				
Anorexie ⁶	33	3	24	2
Affections musculosquelettiques				
Gêne musculosquelettique ⁷	14	0,7	4	0
Arthralgie	11	0,9	4	0
Affections rénales				
Protéinurie ⁸	18	2	5	0,9

Affections respiratoires				
Dysphonie ⁹	18	0	5	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Érythrodysesthésie palmoplantaire ¹⁰	19	6	3	0
Affections vasculaires				
Hypertension ¹¹	39	14	9	0,9

Les termes suivants représentent un groupe d'événements connexes qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un événement unique :

- 1 Thrombocytopénie (ce qui inclut : diminution du nombre de plaquettes et thrombocytopénie).
- 2 Hypothyroïdie (ce qui inclut : augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang et hypothyroïdie).
- 3 Diarrhée (ce qui inclut : diarrhée).
- 4 Stomatite (ce qui inclut : ulcère aphteux, ulcération gingivale, ulcération buccale, stomatite et ulcération linguale).
- 5 Augmentation de la bilirubine totale (ce qui inclut : augmentation de la bilirubine conjuguée, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la bilirubine libre sanguine, hyperbilirubinémie, ictère et ictère cholestatique).
- 6 Anorexie (ce qui inclut : diminution de l'appétit et perte de poids).
- 7 Gêne musculosquelettique (ce qui inclut : douleur osseuse, spasme musculaire, douleur thoracique musculosquelettique, douleur musculosquelettique, douleur cervicale et douleur aux extrémités).
- 8 Protéinurie (ce qui inclut : albuminurie, présence de protéines dans l'urine et protéinurie).
- 9 Dysphonie (ce qui inclut : aphonie et dysphonie).
- 10 Érythrodysesthésie palmoplantaire (ce qui inclut : érythrodysesthésie palmoplantaire).
- 11 Hypertension (ce qui inclut : augmentation de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle, hypertension diastolique, hypertension et crise hypertensive).

Étude FRESCO

L'innocuité de FRUZAQLA a été évaluée dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (FRESCO) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu FRUZAQLA à raison de 5 mg par jour pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours en association avec les MSS (n = 278) ou un placebo apparié en association avec les MSS (n = 137).

La durée médiane du traitement par FRUZAQLA était de 3,68 mois (intervalle de 0,3 à 22,1 mois).

Le [tableau 5](#) résume les effets indésirables observés au cours de l'étude FRESCO.

Tableau 5 – Effets indésirables (tous grades) survenus chez au moins 10 % des patients traités par FRUZAQLA par rapport au placebo dans l'étude FRESCO

Effets indésirables	FRUZAQLA + MSS N = 278		Placebo + MSS N = 137	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Affections hématologiques et lymphatiques				
Thrombocytopénie ¹	21	4	3	0
Leucopénie ²	16	0,4	4	0,7
Neutropénie ³	10	0,4	3	0
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie ⁴	41	0	4	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée ⁵	25	3	5	0
Stomatite ⁶	24	0,7	0,7	0
Hémorragie gastro-intestinale ⁷	13	1	5	0
Troubles généraux				
Fatigue	14	2	11	2
Asthénie	13	0,7	2	0
Affections hépatobiliaires				
Élévation du taux de bilirubine totale ⁸	28	4	16	7
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	28	1	18	2

Élévation du taux d'alanine aminotransférase	23	0,7	11	2
Troubles du métabolisme				
Anorexie ⁹	38	4	20	0,7
Affections musculosquelettiques				
Arthralgie	13	0,4	2	0
Gêne musculosquelettique ¹⁰	13	2	3	2
Affections rénales				
Protéinurie ¹¹	55	5	30	0
Affections respiratoires				
Dysphonie	38	0	2	0
Douleur dans la gorge ¹²	10	0	2	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Érythrodysesthésie palmoplantaire ¹³	49	11	3	0
Affections vasculaires				
Hypertension ¹⁴	61	23	17	2

Les termes suivants représentent un groupe d'événements connexes qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un événement unique :

- 1 Thrombocytopénie (ce qui inclut : diminution du nombre de plaquettes et thrombocytopénie).
- 2 Leucopénie (ce qui inclut : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs).
- 3 Neutropénie (ce qui inclut : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles).
- 4 Hypothyroïdie (ce qui inclut : augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang et hypothyroïdie).
- 5 Diarrhée (ce qui inclut : diarrhée).
- 6 Stomatite (ce qui inclut : ulcère aphteux, ulcération gingivale, ulcération buccale, stomatite et ulcération linguale).
- 7 Hémorragie gastro-intestinale (ce qui inclut : hémorragie anale, hémorragie anastomotique, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, hématochézie, hémorragie hémorroïdaire, hémorragie intestinale, hémorragie digestive basse, hémorragie rectale et hémorragie digestive haute).
- 8 Augmentation de la bilirubine totale (ce qui inclut : augmentation de la bilirubine conjuguée, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la bilirubine libre sanguine, hyperbilirubinémie, ictère et ictère cholestatique).
- 9 Anorexie (ce qui inclut : diminution de l'appétit et perte de poids).
- 10 Gêne musculosquelettique (ce qui inclut : douleur osseuse, spasme musculaire, douleur thoracique musculosquelettique, douleur musculosquelettique, douleur cervicale et douleur aux extrémités).
- 11 Protéinurie (ce qui inclut : albuminurie, présence de protéines dans l'urine et protéinurie).
- 12 Douleur dans la gorge (ce qui inclut : gêne laryngée, douleur laryngée, gêne oropharyngée et douleur oropharyngée).
- 13 Érythrodysesthésie palmoplantaire (ce qui inclut : érythrodysesthésie palmoplantaire).
- 14 Hypertension (ce qui inclut : augmentation de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle, hypertension diastolique, hypertension et crise hypertensive).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Autres effets indésirables d'importance clinique (tous grades confondus) survenus chez moins de 10 % des patients traités par FRUZAQLA :

Affections gastro-intestinales : perforation gastro-intestinale, douleur buccale, augmentation du taux d'enzymes pancréatiques et pancréatite (y compris pancréatite, pancréatite aiguë).

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypokaliémie.

Affections du système nerveux : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis et pneumonie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire

Tableau 6 – Certains résultats de laboratoire anormaux qui se sont aggravés par rapport aux valeurs initiales chez ≥ 10 % des patients de l'étude FRESCO-2

Résultats de laboratoire anormaux*	FRUZAQLA + MSS (N = 456)†		Placebo + MSS (N = 230)†	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
	%	%	%	%
Paramètres biochimiques				
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	34	5	22	1
Diminution du taux d'albumine	35	2	32	1
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	36	4	24	2
Élévation du taux de bilirubine	30	7	21	8
Diminution du taux de calcium	17	0,5	12	0
Augmentation du taux de calcium	11	0,2	4	0
Augmentation du taux de cholestérol	37	2	22	2
Augmentation de la créatininémie	17	0	13	0,9
Diminution du taux de magnésium	20	0,5	10	0,5

Diminution du taux de potassium	19	4	7	0,9
Diminution du taux de sodium	35	1	27	0,9
Augmentation du taux de triglycérides	53	3	22	1
Hématologie				
Prolongation du temps de céphaline activée	21	3	18	2
Diminution du nombre de leucocytes	13	0,5	3	0,5
Diminution du nombre de plaquettes	30	0,2	5	0

* Classés selon la version 5.0 des CTCAE du NCI.

† La fréquence de chaque résultat anormal est fondée sur le nombre de patients pour lesquels on disposait à la fois d'une mesure effectuée au départ et d'au moins une mesure effectuée pendant l'étude.

Tableau 7 – Certains résultats de laboratoire anormaux qui se sont aggravés par rapport aux valeurs initiales chez ≥ 10 % des patients de l'étude FRESCO

Résultats de laboratoire anormaux*	FRUZAQLA + MSS (N = 456)†		Placebo + MSS (N = 230)†	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
	%	%	%	%
Paramètres biochimiques				
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	32	2	17	2
Élévation du taux de phosphatase alcaline	38	4	34	5
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	40	4	29	2
Augmentation de la bilirubinémie	38	5	33	6
Augmentation de la créatininémie	87	0,4	75	2

Hypermagnésémie	15	4	6	2
Hyperglycémie	43	1	31	2
Hypernatrémie	12	0	4	0
Hyperuricémie	26	26	20	20
Hypocalcémie	25	0,4	11	0
Hypokaliémie	22	2	15	2
Hypomagnésémie	13	0	7	0
Hyponatrémie	32	6	29	5
Augmentation du taux sérique d'amylase	13	3	4	0
Hématologie				
Diminution du nombre de neutrophiles	14	0,7	3	0
Diminution du nombre de plaquettes	29	4	6	0,7
Diminution du nombre de globules blancs	19	0,7	5	0

* Classés selon la version 4.03 des CTCAE du NCI.

† La fréquence de chaque résultat anormal est fondée sur le nombre de patients pour lesquels on disposait à la fois d'une mesure effectuée au départ et d'au moins une mesure effectuée pendant l'étude.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de FRUZAQLA à l'échelle mondiale. Comme ces effets ont été déclarés spontanément dans une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament :

Affections vasculaires : dissection artérielle et anévrisme (y compris la rupture).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Parmi les isoenzymes du CYP, le CYP3A4 était l'enzyme la plus importante entrant en jeu dans le métabolisme du fruquintinib; le CYP2C8, le CYP2C9 et le CYP2C19 ont également participé à ce processus, mais dans une moindre mesure. Le fruquintinib a inhibé la P-glycoprotéine (P-gp) et la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein ou BCRP) *in vitro* et l'hydrosolubilité dépendait du pH.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans cette section sont fondés sur des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Effet d'autres médicaments sur le fruquintinib

Tableau 8 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec FRUZAQLA

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Interactions pharmacocinétiques (médicaments qui peuvent modifier l'exposition au fruquintinib)			
Inducteurs puissants du CYP3A (p. ex., carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampine, millepertuis)	EC	L'administration concomitante du fruquintinib et de la rifampine (un inducteur puissant du CYP3A) à raison de 600 mg une fois par jour a entraîné une diminution de 65 % de l'aire sous la courbe (ASC) et une diminution de 12 % de la concentration maximale (C_{max}) du fruquintinib.	Il faut éviter l'utilisation d'inducteurs puissants du CYP3A en concomitance avec FRUZAQLA.
Inducteurs modérés du CYP3A (p. ex., bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline)	T	L'administration concomitante du fruquintinib et de l'éfavirenz (un inducteur modéré du CYP3A) à raison de 600 mg une fois par jour devrait entraîner une diminution de 32 % de l'ASC et une diminution de 4 % de la C_{max} du fruquintinib.	Dans la mesure du possible, éviter l'utilisation d'inducteurs modérés du CYP3A en concomitance avec FRUZAQLA. S'il n'est pas possible d'éviter l'utilisation d'un inducteur modéré du CYP3A en concomitance avec le fruquintinib, continuer à administrer FRUZAQLA à la posologie recommandée.
Inducteurs faibles du CYP3A	T	Aucune variation cliniquement significative de l'ASC du fruquintinib n'est	Aucun ajustement posologique de FRUZAQLA n'est nécessaire pendant

		prévue lorsque ce dernier est administré conjointement avec la dexaméthasone (un faible inducteur du CYP3A) à raison de 8 mg deux fois par jour.	l'utilisation concomitante avec des inducteurs faibles du CYP3A.
Inhibiteurs du CYP3A	EC	L'administration concomitante du fruquintinib et de l'itraconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A) à raison de 200 mg deux fois par jour n'a pas entraîné de changements cliniquement significatifs de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) et de la C _{max} du fruquintinib.	Aucun ajustement posologique de FRUZAQLA n'est nécessaire pendant l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A.
Agents acidoréducteurs	EC	L'administration concomitante du fruquintinib et du rabéprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) à raison de 40 mg une fois par jour n'a pas entraîné de changements cliniquement significatifs de l'ASC du fruquintinib.	Aucun ajustement posologique de FRUZAQLA n'est nécessaire pendant l'utilisation concomitante avec des agents acidoréducteurs.
Interactions pharmacocinétiques (le fruquintinib peut modifier l'exposition à d'autres médicaments)			
Substrat de la P-gp	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de dabigatran étexilate (un substrat de la P-gp) à raison de 150 mg	Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les substrats de la P-gp utilisés en

		et d'une dose unique de fruquintinib à raison de 5 mg a entraîné une diminution de 9 % de l'ASC du dabigatran.	concomitance avec FRUZAQLA.
Substrat de la BCRP	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de rosuvastatine (un substrat de la BCRP) à raison de 10 mg et d'une dose unique de fruquintinib à raison de 5 mg a entraîné une diminution de 19 % de l'ASC de la rosuvastatine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les substrats de la BCRP utilisés en concomitance avec FRUZAQLA.

Études in vitro

Enzymes du cytochrome P450 : Le fruquintinib n'est ni un inhibiteur des isoformes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A, ni un inducteur des isoformes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A.

Transporteurs de médicaments : Le fruquintinib n'est pas un substrat de la P-gp, ni des polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3. Le fruquintinib n'est pas un inhibiteur d'OATP1B1, d'OATP1B3, ni des transporteurs d'anions organiques OAT1 et OAT3, ni du transporteur de cations organiques OCT2, ni de la protéine d'expulsion de multiples médicaments et des toxines 1 (MATE1) ou 2 (MATE2K).

9.5 Interactions médicament-aliment

FRUZAQLA peut être pris avec ou sans nourriture (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un puissant inducteur du CYP3A. L'administration concomitante du millepertuis et de FRUZAQLA doit être évitée (voir [Tableau 8](#)).

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le fruquintinib est une petite molécule qui inhibe les récepteurs à activité tyrosine kinase des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) -1, -2 et -3 à des valeurs de concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) de 33, 35 et 0,5 nM, respectivement. Des études *in vitro* ont montré que le fruquintinib inhibe la prolifération et la formation tubulaire des cellules endothéliales médiées par le VEGF. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le fruquintinib inhibe la phosphorylation du VEGFR-2 induite

par le VEGF. Des études *in vivo* ont montré que le fruquintinib inhibait la croissance tumorale dans un modèle murin de xénogreffes du cancer du côlon.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Aucun allongement de l'intervalle QT (QTc) corrigé selon la fréquence cardiaque (> 10 millisecondes) n'a été observé à la posologie recommandée de capsules de fruquintinib. Une analyse concentration-QT (N = 205) n'a révélé aucune association entre les concentrations plasmatiques de fruquintinib et les variations de l'intervalle QTc par rapport aux valeurs initiales.

10.3 Pharmacocinétique

Après l'administration répétée d'une dose quotidienne, l'exposition au fruquintinib (C_{max} et $ASC_{0-24\text{ h}}$) a augmenté de manière proportionnelle à la dose pour les doses allant de 1 mg à 6 mg (de 0,2 à 1,2 fois la dose recommandée). L'équilibre plasmatique a été atteint 14 jours suivant la prise du fruquintinib et l'accumulation moyenne basée sur l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ était 4 fois supérieure à celle d'une dose unique.

Tableau 9 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du fruquintinib à l'état d'équilibre chez des adultes atteints d'un cancer

	C_{max} (ng/mL) ^a	T_{max} (h) ^b	$t_{1/2}$ (h) ^c	$ASC_{0-24\text{ h}}$ (ng.h/mL) ^a	CL/F (mL/min) ^a	V_z/F (L) ^d
5 mg 1 f.p.j. 3/1	300	2,00	42	5 880	14,8	48,5

a : moyenne géométrique; b : médiane; c : moyenne arithmétique; d : selon une analyse pharmacocinétique de population;
1 f.p.j. 3/1 : une fois par jour, 3 semaines de traitement/1 semaine de repos (cycle de traitement de 28 jours)

Absorption

La concentration plasmatique maximale médiane des capsules de fruquintinib était atteinte environ 2 heures après l'administration d'une dose orale du médicament (T_{max}). À la dose recommandée de 5 mg de capsules de fruquintinib, le coefficient de la variation en % des valeurs de la C_{max} et de l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ pour le fruquintinib à l'état d'équilibre était de 28 % et 29 %, respectivement.

Effet des aliments

Chez les sujets sains, un repas à teneur élevée en matières grasses n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fruquintinib par rapport à l'état de jeûne. Les capsules de fruquintinib peuvent être prises avec ou sans nourriture.

Distribution

Le volume de distribution apparent du fruquintinib est d'environ 48,5 L et la liaison du fruquintinib aux protéines plasmatiques, d'environ 95 %.

Métabolisme

Le fruquintinib est principalement métabolisé par le CYP450 (sous-familles CYP3A et CYP2C) et des systèmes enzymatiques autres que le CYP450 (sulfatation et glycoconjugaison). Le CYP3A et, dans une moindre mesure, le CYP2C8, le CYP2C9 et le CYP2C19 sont les enzymes du CYP450 qui entrent en jeu dans le métabolisme du fruquintinib.

Élimination

Chez les sujets sains ayant reçu une dose unique de 5 mg de fruquintinib radiomarqué, environ 60 % (0,5 % sous forme inchangée) et 30 % (5 % sous forme inchangée) de la dose ont été excrétés dans l'urine et les fèces, respectivement.

Populations et états pathologiques particuliers

Âge, poids corporel, sexe, race

Aucune différence cliniquement significative quant à la pharmacocinétique du fruquintinib n'a été observée en fonction de l'âge (de 18 à 82 ans), du poids corporel (de 48 à 108 kg), du sexe ou de la race.

Insuffisance hépatique

Les analyses pharmacocinétiques ne révèlent aucune différence cliniquement significative quant à la pharmacocinétique du fruquintinib entre les patients ayant une fonction hépatique normale et les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale \leq LSN avec un taux d'AST supérieur à la LSN ou taux de bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN et tout taux d'AST).

Une étude pharmacocinétique portant spécifiquement sur l'insuffisance hépatique a montré qu'après l'administration d'une seule dose de 2 mg de fruquintinib par voie orale, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les valeurs de l'ASC du fruquintinib normalisées en fonction de la dose chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport aux sujets sains dont la fonction hépatique est normale.

L'emploi de FRUZAQLA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh ou taux de bilirubine totale supérieur à 3 fois la LSN et tout taux d'AST), étant donné que FRUZAQLA n'a pas été étudié dans cette population.

Insuffisance rénale

Les analyses pharmacocinétiques populationnelles ont montré que l'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [ClCr] de 30 à 89 mL/min) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fruquintinib. Une étude portant spécifiquement sur les paramètres pharmacocinétiques a montré que l'insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 59 mL/min, N = 8) ou grave (ClCr de 15 à 29 mL/min, N = 8) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fruquintinib.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Conserver FRUZAQLA dans son contenant d'origine afin de le protéger de l'humidité. Garder le flacon hermétiquement fermé. Ne pas retirer le dessiccant du flacon.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

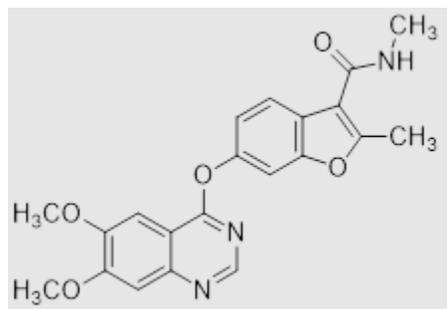
Substance pharmaceutique

Nom propre/nom usuel : fruqintinib

Nom chimique : 6-[(6,7-diméthoxy-4-quinazolinyloxy]-N,2-diméthyl-1-benzofurane-3-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₁H₁₉N₃O₅ 393,39 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Le fruqintinib est une poudre de couleur blanche à blanc cassé dont la constante de dissociation (pKa) est de 2,78. L'hydrosolubilité du fruqintinib dépend du pH; la solubilité de 0,9 µg/mL à un pH de 6,8 augmente dans des conditions acides pour atteindre 129,9 µg/mL à un pH de 1, à 37 °C.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques menés chez des adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant déjà été traité

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
------------	-----------------------	---	----------------------	----------------------	------

FRESCO-2	Étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Fruquintinib : 5 mg par voie orale, 1 f.p.j. + MSS, pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours de repos (cycle de 28 jours) Placebo : administration par voie orale, 1 f.p.j. + MSS, pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours de repos (cycle de 28 jours)	Total : N = 691 Fruquintinib + MSS : N = 461 Placebo + MSS : N = 230	64 ans (25-86)	Hommes et femmes
FRESCO	Étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Fruquintinib : 5 mg par voie orale, 1 f.p.j. + MSS, pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours de repos (cycle de 28 jours) Placebo : administration par voie orale, 1 f.p.j. + MSS, pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours de repos (cycle de 28 jours)	Total : N = 416 Fruquintinib + MSS : N = 278 Placebo + MSS : N = 138	56 ans (23-75)	Hommes et femmes

Abréviations : f.p.j. = fois par jour; MSS = meilleurs soins de soutien

L'innocuité et l'efficacité de FRUZAQLA administré en association avec les meilleurs soins de soutien (MSS) ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo (FRESCO-2 et FRESCO) menées chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) déjà traité au moyen de chimiothérapies à base d'oxaliplatine et d'irinotécan, mais sans s'y limiter.

Étude FRESCO-2

L'efficacité de FRUZAQLA a été évaluée dans le cadre d'une étude mondiale multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (FRESCO-2) menée auprès de 691 patients atteints d'un CCRm qui avaient déjà reçu les traitements standard approuvés, y compris les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, un traitement biologique anti-VEGF et un traitement anti-EGFR en présence du gène *RAS* de type sauvage, et chez qui le traitement par l'association trifluridine-tipiracil et/ou le régorafénib n'a pas permis de freiner la progression de la maladie ou n'a pas été toléré. Les patients étaient considérés comme intolérants à l'association trifluridine-tipiracil ou au régorafénib s'ils avaient reçu au moins une dose de l'un ou l'autre des agents et qu'ils avaient abandonné le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie. Les patients atteints d'une tumeur associée à une forte instabilité des microsatellites (IMS) ou à

une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) avaient déjà été traités par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, et les patients atteints d'une tumeur exprimant une mutation V600E du gène *BRAF* avaient déjà été traités par un inhibiteur du gène *BRAF*, s'il était approuvé et disponible dans leur pays ou région respectif.

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du traitement antérieur (trifluridine-tipiracil vs régorafénib vs les deux), du statut mutationnel du gène *RAS* (type sauvage vs mutant) et de la durée de la maladie métastatique (≤ 18 mois vs > 18 mois). Les patients étaient exclus si : l'indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) était ≥ 2 ; la fraction d'éjection ventriculaire gauche était ≤ 50 %; la tension artérielle systolique était > 140 mm Hg ou la tension artérielle diastolique était > 90 mm Hg; la protéinurie était ≥ 1 g/24 h; ou le poids corporel était < 40 kg. Le principal paramètre d'efficacité était la survie globale (SG). Le paramètre d'efficacité secondaire clé était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* [critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides]). Les autres paramètres secondaires de soutien comprenaient le taux de réponse objective (TRO) de la tumeur, le taux de maîtrise de la maladie (TMM; qui comprend la réponse complète, la réponse partielle et la maladie stable), la durée de la réponse (DR) et l'innocuité.

Parmi les 691 patients répartis au hasard, l'âge médian était de 64 ans (intervalle de 25 à 86 ans) et 47 % d'entre eux avaient au moins 65 ans, 55,7 % étaient des hommes, 80,9 % étaient de race blanche, 8,8 % étaient asiatiques, 2,9 % étaient de race noire ou afro-américaine et l'indice fonctionnel de l'ECOG était de 0 et 1 chez 43,1 % et 56,9 %, respectivement. Lors de l'inscription à l'étude, des tumeurs exprimant le gène *RAS* de type sauvage avaient été décelées chez 36,9 % des patients. La durée médiane de la maladie métastatique était de 39 mois (intervalle de 6 mois à 16,1 ans). Le nombre médian de traitements antérieurs pour une maladie métastatique était de 4 (intervalle de 2 à 16).

En plus d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, 96,4 % des patients avaient déjà reçu un traitement anti-VEGF et 38,8 %, un traitement anti-EGFR, 52,2 % avaient reçu l'association trifluridine-tipiracil, 8,4 % avaient reçu du régorafénib, 39,4 % avaient été traités à la fois par l'association trifluridine-tipiracil et le régorafénib, 4,6 % avaient reçu une immunothérapie et 2,3 % avaient reçu un inhibiteur du gène *BRAF*. L'ajout de FRUZAQLA aux MSS a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP, comparativement au placebo administré en association aux MSS (voir [Tableau 11](#) et [Figure 1](#)).

Étude FRESCO

L'efficacité de FRUZAQLA a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (FRESCO) menée en Chine auprès de 416 patients atteints d'un CCRm déjà traité. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'administration antérieure d'un inhibiteur du VEGF (oui vs non) et du statut mutationnel du gène *K-RAS* (type sauvage vs mutant).

Les patients étaient exclus si : l'indice fonctionnel de l'ECOG était ≥ 2 ; la fraction d'éjection ventriculaire gauche était ≤ 50 %; la tension artérielle systolique était > 140 mm Hg ou la tension artérielle diastolique était > 90 mm Hg; la protéinurie était ≥ 1 g/24 h; et le poids corporel était < 40 kg. Le principal paramètre d'efficacité était la SG. Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient la SSP évaluée par l'investigateur selon la version 1.1 des critères RECIST, le TRO de la tumeur, le TMM (qui comprend la réponse complète, la réponse partielle et la maladie stable), la DR et l'innocuité.

Parmi les 416 patients répartis au hasard, l'âge médian était de 56 ans (intervalle de 23 à 75 ans) et 19 % d'entre eux avaient au moins 65 ans, 61,3 % étaient des hommes, tous (100 %) étaient asiatiques et

l'indice fonctionnel de l'ECOG était de 0 et 1 chez 27 % et 73 %, respectivement. Le nombre médian de traitements antérieurs pour une maladie métastatique était de 2 (intervalle de 2 à 3). Lors de l'inscription à l'étude, des mutations du gène *K-RAS* avaient été décelées chez 44 % des patients.

En plus d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, 30 % des patients avaient déjà reçu un traitement anti-VEGF et 14 %, un traitement anti-EGFR. L'ajout de FRUZAQLA aux MSS a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP, comparativement au placebo administré en association aux MSS (voir [Tableau 11](#) et [Figure 2](#)).

Tableau 11 – Résultats d'efficacité des études FRESCO-2 et FRESCO

Paramètre	FRESCO-2		FRESCO	
	FRUZAQLA + MSS N = 461	Placebo + MSS N = 230	FRUZAQLA + MSS N = 278	Placebo + MSS N = 138
SG				
Médiane (mois) (IC à 95 %)	7,4 (6,7, 8,2)	4,8 (4,0, 5,8)	9,3 (8,2, 10,5)	6,6 (5,9, 8,1)
Rapport de risque ¹ (IC à 95 %)	0,66 (0,55, 0,80)		0,65 (0,51, 0,83)	
Valeur de p^2	< 0,001		< 0,001	
SSP³				
Médiane (mois) (IC à 95 %)	3,7 (3,5, 3,8)	1,8 (1,8, 1,9)	3,7 (3,7, 4,6)	1,8 (1,8, 1,8)
Rapport de risque ¹ (IC à 95 %)	0,32 (0,27, 0,39)		0,26 (0,21, 0,34)	
Valeur de p^2	< 0,001		< 0,001	

Abréviations : IC = intervalle de confiance; MS = maladie stable; MSS = meilleurs soins de soutien; N = nombre de patients; RC = réponse complète; RP = réponse partielle; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TMM = taux de maîtrise de la maladie; TRO = taux de réponse objective

La SG et la SSP médianes ont été calculées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier.

¹ Le rapport de risque et l'IC à 95 % ont été estimés selon un modèle de risques proportionnels de Cox avec stratification (en tenant compte des facteurs de stratification), pour lequel le groupe de traitement est la seule covariable.

² La valeur de p (bilatérale) a été calculée à l'aide d'un test logarithmique par rangs stratifié pour tenir compte des facteurs de stratification.

³ Évaluée par l'investigateur selon la version 1.1 des critères RECIST.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale de l'étude FRESCO-2

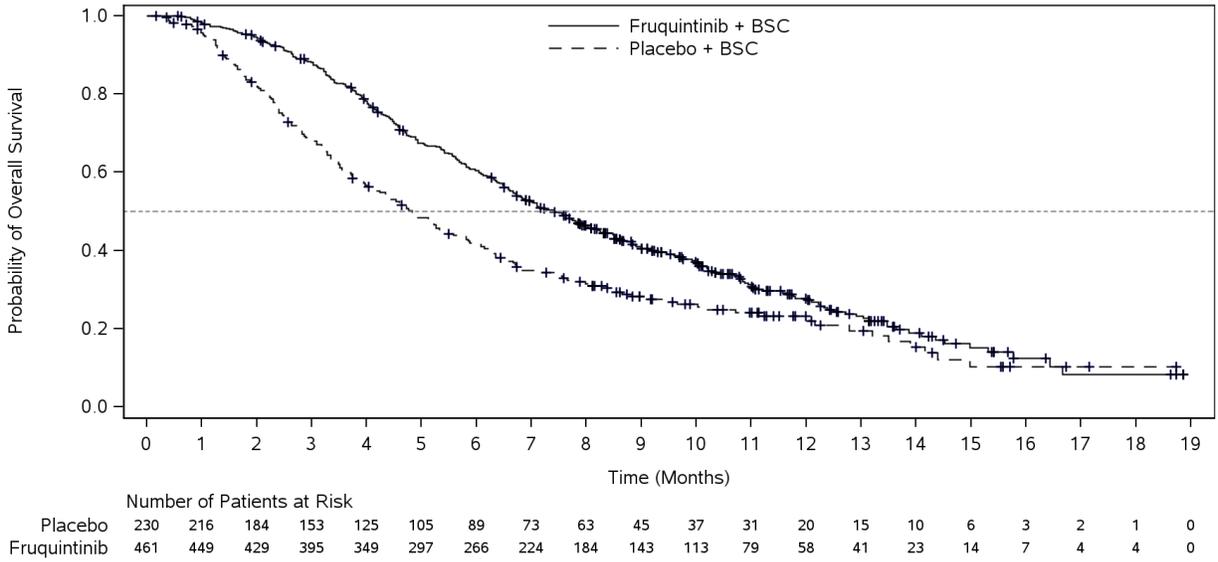
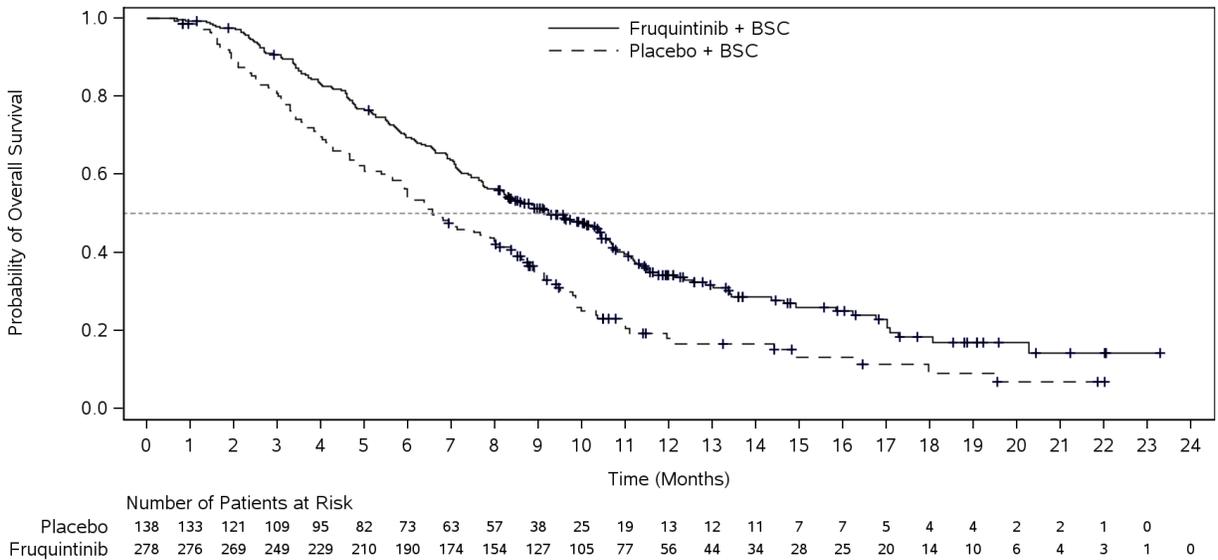


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale de l'étude FRESCO



14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet.

14.3 Immunogénicité

Sans objet.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Dans les études de toxicité à doses répétées chez l'animal, les principaux effets sur les organes cibles concernaient le tractus gastro-intestinal (diarrhée et saignement gastro-intestinal, dégénérescence, nécrose et inflammation dans les glandes de Brunner), le système hépatobiliaire (taux élevés de phosphatase alcaline, d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de cholestérol, de bilirubine totale et de triglycérides, ainsi que nécrose/dégénérescence des hépatocytes, gonflement des hépatocytes, vacuolisation, inflammation granulomateuse et hyperplasie du canal cholédoque), le système immunitaire (diminution des lymphocytes et atrophie du thymus, atrophie de la rate, infiltration de mastocytes dans les ganglions lymphatiques mésentériques), le système squelettique (augmentation de l'épaisseur de la plaque de croissance du fémur, dents brunes et dents cassées/perdus), les reins (élévation du taux d'azote uréique sanguin, dégénérescence des glomérules rénaux et cylindres hyalins, vacuolisation des cellules épithéliales tubulaires, protéinurie), le système hématopoïétique (diminution du nombre de cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse), le pancréas (augmentation des taux d'amylase et de lipase) et la glande surrénale (congestion, hémorragie et vacuolisation). Tous les effets étaient réversibles ou partiellement réversibles après 4 semaines sans traitement, à l'exception de ceux associés au système squelettique (dents brunes, dents cassées/perdus) et à la vacuolisation des glandes surrénales. Ces effets toxiques ont été observés à des expositions inférieures à celles atteintes en clinique à l'état d'équilibre.

Cancérogénicité :

Aucune étude sur la cancérogénicité n'a porté sur le fruquintinib.

Génotoxicité :

Le fruquintinib n'a pas été considéré comme ayant un pouvoir mutagène ou clastogène lors du test *in vitro* de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) ou du test *in vitro* d'aberration chromosomique sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois, respectivement. Le fruquintinib n'a montré aucun pouvoir clastogène ou aneugène *in vivo* lors du test du micronoyau chez le rat ou du test des comètes alcalines.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce menée chez le rat avec le fruquintinib, les indices de performance de reproduction chez les mâles et les femelles étaient moins élevés à des expositions correspondant respectivement à environ 3,2 fois et 0,8 fois l'ASC chez l'humain. Cependant, les rates ont présenté une augmentation du nombre et du pourcentage de résorptions, des pertes post-implantatoires et une diminution du nombre et du pourcentage de fœtus viables.

Dans le cadre d'une étude sur le développement embryofœtal menée chez des rats, on a observé une mortalité embryonnaire et des effets tératogènes qui consistaient en des anomalies viscérales ou squelettiques externes. Les anomalies externes comprenaient des malformations de la tête et de la queue et un œdème. L'évaluation viscérale a mis en évidence une augmentation des malformations du système vasculaire mal positionné ou absent. Les évaluations squelettiques ont montré une augmentation des anomalies vertébrales ainsi qu'une augmentation de l'incidence des variations, comme l'ossification absente des métacarpiens et/ou des phalanges des membres antérieurs.

Ces événements sont survenus à des expositions inférieures à celles atteintes en clinique à l'état d'équilibre.

Toxicologie particulière

Dans le cadre d'une étude de la phototoxicité *in vivo* menée chez des cobayes, le fruqintinib n'a pas été considéré comme ayant un potentiel phototoxique pour la peau. Ce résultat a été observé à des expositions supérieures à celles observées en clinique à l'état d'équilibre.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrFRUZAQLA

Capsules de fruquintinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **FRUZAQLA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **FRUZAQLA**.

Pourquoi utilise-t-on FRUZAQLA?

FRUZAQLA est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CCR) qui s'est propagé à d'autres parties du corps (métastatique). Il est utilisé lorsque d'autres traitements n'ont pas fonctionné ou lorsque d'autres traitements ne vous conviennent pas.

Comment FRUZAQLA agit-il?

FRUZAQLA empêche les tumeurs de fabriquer de nouveaux vaisseaux sanguins, ce qui permet de ralentir la progression du cancer. Ce sont les vaisseaux sanguins qui fournissent habituellement des nutriments et de l'oxygène aux tumeurs.

Si vous avez des questions sur le mode d'action de ce médicament ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, veuillez vous adresser à votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients de FRUZAQLA?

Ingrédient médicamenteux : fruquintinib

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, bleu FD et C n° 1 (bleu brillant FCF) [5 mg], cellulose microcristalline, dioxyde de titane, encre d'impression de qualité pharmaceutique, gélatine, jaune FD et C n° 5 (tartrazine) [1 mg], jaune FD et C n° 6 (jaune soleil FCF) [1 mg], rouge FD et C n° 40 (rouge allura AC) [5 mg] et talc.

FRUZAQLA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsule : 1 mg et 5 mg

N'utilisez pas FRUZAQLA dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au fruquintinib ou à tout autre ingrédient de ce médicament ou à toute partie du contenant (voir **Quels sont les ingrédients de FRUZAQLA?**).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser FRUZAQLA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si votre tension artérielle est élevée. Votre professionnel de la santé doit s'assurer que votre tension artérielle est normale avant et pendant le traitement par FRUZAQLA;
- si vous avez des problèmes de saignement. Informez votre professionnel de la santé si :
 - vous avez eu ou avez des problèmes de saignement;
 - vous prenez des médicaments servant à éclaircir le sang et à prévenir la formation de caillots sanguins (comme la warfarine et l'acénocoumarol);
- si vous avez de graves problèmes d'estomac et d'intestin. Si de graves problèmes d'estomac et d'intestin surviennent, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé;
- si vous avez des problèmes aux reins;
- si vous avez des problèmes de peau, comme une rougeur, de la douleur, de l'enflure ou des ampoules qui font leur apparition dans la paume de vos mains ou sur la plante de vos pieds;
- si vous avez souffert de maux de tête graves et persistants, de troubles visuels, de crises d'épilepsie ou d'une altération de l'état mental (confusion, perte de mémoire ou désorientation). Si un de ces problèmes survient, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé;
- si vous avez subi ou devez subir une intervention chirurgicale, ou si vous avez une plaie non cicatrisée, car FRUZAQLA pourrait nuire à la cicatrisation de vos plaies;
- si vous avez eu des problèmes de caillots sanguins dans vos veines et vos artères (types de vaisseaux sanguins), y compris un accident vasculaire cérébral (AVC), une crise cardiaque, une embolie (blocage de vos vaisseaux sanguins) ou une thrombose (formation d'un caillot sanguin dans vos vaisseaux sanguins);
- si vous avez des problèmes au foie;
- si vous avez ou avez eu des infections.

Autres mises en garde

Grossesse

FRUZAQLA n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. FRUZAQLA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. FRUZAQLA risque de nuire à votre enfant à naître.

Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament. Votre professionnel de la santé discutera avec vous des risques liés à la prise de ce médicament pendant la grossesse.

Allaitement

Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, informez-en votre professionnel de la santé. On ignore si FRUZAQLA est excrété dans le lait maternel et pourrait nuire au bébé.

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez ce médicament et pendant une période d'au moins 2 semaines suivant la dernière dose de FRUZAQLA. Demandez à votre professionnel de la santé de vous conseiller sur la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant le traitement par FRUZAQLA.

Fertilité

Les effets de FRUZAQLA sur votre capacité d'avoir des enfants n'ont pas été étudiés.

Contraception – pour les hommes et les femmes

Les femmes qui peuvent devenir enceintes et les patients de sexe masculin dont la partenaire peut devenir enceinte doivent utiliser une méthode de contraception des plus efficaces pendant toute la

durée du traitement avec FRUZAQLA et pendant une période d'au moins 2 semaines suivant la dernière dose de FRUZAQLA.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : On ne sait pas si FRUZAQLA réduit la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser de la machinerie. NE conduisez PAS et N'utilisez PAS d'outils ou de machines si vous présentez de la fatigue, de la somnolence, des étourdissements, une sensation de tête légère ou tout autre symptôme qui pourrait affecter votre capacité de concentration et de réaction.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec FRUZAQLA :

- Médicaments utilisés pour traiter les convulsions, comme la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne.
- Médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampine.
- Médicaments utilisés pour traiter certaines infections, comme la rifabutine.
- Plantes, comme le millepertuis.
- Médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH-1, comme l'éfavirenz et l'étravirine.
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (haute pression), comme le bosentan.
- Médicaments utilisés pour traiter certains troubles du sommeil, comme le modafinil.
- Antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme la nafcilline.

Comment utiliser FRUZAQLA?

- Vous devez prendre FRUZAQLA exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. Vous devez continuer à prendre FRUZAQLA jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter.
- Vous pouvez prendre FRUZAQLA avec ou sans aliments.
- Vous devez avaler les capsules entières. Vous ne devez pas ouvrir les capsules ni les dissoudre.
- Si vous vomissez après avoir pris votre dose, ne prenez pas d'autre dose le même jour. Prenez la dose suivante, comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé, le jour suivant.

Dose habituelle

La dose recommandée est de 5 mg une fois par jour, à peu près à la même heure, pendant 21 jours (3 semaines), suivis de 7 jours (1 semaine) de repos (sans médicament), soit un cycle de traitement complet.

Surdose

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FRUZAQLA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose et que moins de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû prendre votre médicament, prenez-le dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû prendre votre médicament, NE prenez PAS la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue.

Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FRUZAQLA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez FRUZAQLA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- diminution du nombre de plaquettes sanguines (cellules qui aident le sang à coaguler) pouvant être détectée lors des analyses de sang (thrombocytopenie) – peut se traduire par une tendance aux ecchymoses (bleus) ou aux saignements
- diminution du nombre de globules blancs pouvant être détectée lors des analyses de sang (leucopénie)
- diminution du nombre de neutrophiles (type de globules blancs) pouvant être détectée lors des analyses de sang (neutropénie)
- diminution de l'activité de la glande thyroïde (hypothyroïdie)
- perte de poids et perte d'appétit (anorexie)
- modification de la voix ou voix rauque (dysphonie)
- diarrhée
- douleur dans la bouche ou bouche sèche, lésions/ulcères dans la bouche (stomatite)
- douleur aux os, aux muscles, à la poitrine ou au cou
- douleur aux articulations (arthralgie)
- faiblesse, manque de force et d'énergie, fatigue excessive et somnolence inhabituelle (asthénie/fatigue)
- faible concentration de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- douleur à la gorge
- augmentation du taux d'enzymes du pancréas
- douleur aux dents, aux gencives ou aux lèvres (douleur buccale)
- éruption cutanée
- ulcères dans la bouche (inflammation des muqueuses)
- inflammation du pancréas (pancréatite)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hypertension : tension artérielle très élevée, maux de tête graves, douleur intense à la poitrine		✓	
Hémorragie : sang dans les selles, selles noires, sang dans l'urine, douleur au ventre, crachats sanglants/vomissements de sang, saignement de nez, saignements touchant le système digestif, comme l'estomac, le rectum ou les intestins (hémorragie gastro-intestinale)			✓
Infections : fièvre, toux sévère avec ou sans augmentation de la production de mucus, mal de gorge sévère, difficulté à respirer, sensation de brûlure ou douleur lorsque vous urinez, rougeur, enflure ou douleur touchant différentes parties du corps, infection des poumons (pneumonie), infection du nez et de la gorge		✓	
Problèmes au foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée (de la couleur du thé), douleur dans la partie supérieure droite de l'estomac (abdomen), perte d'appétit, nausées, vomissements, saignements, ecchymoses (bleus), augmentation du taux d'enzymes du foie décelée lors des analyses de sang, (y compris l'aspartate aminotransférase et l'alanine aminotransférase), résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (augmentation du taux de bilirubine dans le sang)		✓	
Érythrodysesthésie palmoplantaire : rougeur, douleur,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
ampoules et enflure apparaissant dans la paume des mains ou sur la plante des pieds (érythrodysesthésie palmoplantaire)			
Problèmes aux reins : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (en raison de la rétention de liquide), perte d'appétit, résultats anormaux aux analyses de sang, modifications de l'état mental (sommolence, confusion, coma), présence de protéines dans l'urine		✓	
COURANT			
Graves problèmes d'estomac et d'intestin : crachats sanglants/vomissements de sang, douleur intense au ventre ou douleur au ventre qui persiste, vomissements de sang, selles rouges ou noires			✓
PEU COURANT			
Enflure non permanente du cerveau (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible) : maux de tête, confusion, convulsions (crises d'épilepsie), changement de la vision avec ou sans tension artérielle élevée			✓
Altération de la cicatrisation des plaies : les plaies cicatrisent plus lentement		✓	
Événements thromboemboliques artériels : douleur à la poitrine,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
essoufflement, étourdissements, affaissement d'un côté du visage, faiblesse dans un bras, trouble de l'élocution, membres qui peuvent devenir douloureux, peau sur les membres qui peut être pâle ou bleue et froide			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Dissection artérielle (déchirure le long de la paroi interne d'une artère) : pression ou douleur ressentie entre les omoplates, dans la poitrine, à la mâchoire, au bras gauche ou au haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'être sur le point de s'évanouir et possibilité de battements cardiaques irréguliers			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver à une température entre 15 °C et 30 °C. Conserver FRUZAQLA dans son contenant d'origine afin de le protéger de l'humidité. Garder le flacon hermétiquement fermé. Ne pas retirer le dessiccant

du flacon.

Ne pas utiliser ce médicament après la date limite indiquée sur le flacon après les lettres EXP.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur FRUZAQLA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient e s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://takeda.info/ca-medicaments>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Takeda Canada Inc.

22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800

Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 10 septembre 2024

FRUZAQLA et le logo FRUZAQLA sont des marques de commerce de HUTCHMED Group Enterprises Limited, utilisées sous licence.

TAKEDA et le logo TAKEDA sont des marques déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.