

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FRUZAQLA 1 mg cápsulas duras  
FRUZAQLA 5 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### FRUZAQLA 1 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 1 mg de fruquintinib.

#### *Excipientes con efecto conocido*

Cada cápsula dura de 1 mg contiene 0,0247 mg de tartrazina (E102) y 0,0004 mg de colorante amarillo anaranjado (E110).

### FRUZAQLA 5 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 5 mg de fruquintinib.

#### *Excipiente con efecto conocido*

Cada cápsula dura de 5 mg contiene 0,1829 mg del colorante rojo allura AC (E129).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

### FRUZAQLA 1 mg cápsulas duras

Cápsula dura opaca de gelatina, de tamaño 3 (longitud aproximada de 16 mm), con cubierta de color amarillo y cuerpo de color blanco con «HM013» sobre «1mg» impreso en tinta negra.

### FRUZAQLA 5 mg cápsulas duras

Cápsula dura opaca de gelatina, de tamaño 1 (longitud aproximada de 19 mm), con cubierta de color rojo y cuerpo de color blanco con «HM013» sobre «5mg» impreso en tinta negra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

FRUZAQLA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados con terapias estándar disponibles, como quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, fármacos anti-VEGF y anti-EGFR y que hayan progresado o sean intolerantes al tratamiento con trifluridina-tipiracilo o regorafenib.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con FRUZAQLA debe iniciarlo un médico con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

### Posología

La dosis recomendada de fruquintinib es de 5 mg (una cápsula de 5 mg) una vez al día, durante 21 días consecutivos y aproximadamente a la misma hora cada día, seguidos de un periodo de descanso de 7 días que completan un ciclo de 28 días.

### *Duración del tratamiento*

El tratamiento con fruquintinib debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

### *Dosis omitidas (olvidadas) o vómitos*

Si se ha olvidado de una dosis y han transcurrido menos de 12 horas desde la hora prevista, debe tomarse esa dosis y la siguiente dosis se tomará según lo previsto.

Si se ha olvidado de una dosis y han transcurrido más de 12 horas desde la hora prevista, debe omitirse esa dosis y la siguiente dosis se tomará según lo previsto.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar la dosis de nuevo el mismo día, sino que debe continuar con la administración habitual el día siguiente.

### *Ajustes de dosis por reacciones adversas*

La dosis debe modificarse en función de la seguridad y la tolerabilidad. El tratamiento con fruquintinib se debe interrumpir permanentemente en pacientes que no toleren una dosis de 3 mg una vez al día. En la tabla 1 se proporciona el calendario recomendado de reducción de la dosis por reacciones adversas.

**Tabla 1: Calendario recomendado de reducción de la dosis de FRUZAQLA**

Calendario de reducción de la dosis	Posología	Número de cápsulas y concentración
Primera reducción de la dosis	4 mg una vez al día	Cuatro cápsulas de 1 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	3 mg una vez al día	Tres cápsulas de 1 mg una vez al día

En la tabla 2 se detallan los ajustes de dosis recomendados en caso de reacciones adversas.

**Tabla 2: Ajustes de dosis de FRUZAQLA recomendados en caso de reacciones adversas**

Reacción adversa	Gravedad <sup>1</sup>	Ajuste de la dosis
Hipertensión	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"><li>Interrumpir temporalmente la administración si persiste la hipertensión de grado 3 a pesar del inicio o la modificación de un tratamiento antihipertensivo.</li><li>Si la hipertensión mejora hasta grado 1 o hasta el nivel inicial, reanudar la administración a dosis reducida según se indica en la tabla 1.</li></ul>

		Interrumpir permanentemente la administración si el paciente sigue experimentando hipertensión de grado 3 tras la administración diaria de 3 mg.
	Grado 4	Interrumpir permanentemente la administración.
Acontecimientos hemorrágicos	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir temporalmente la administración hasta que la hemorragia se resuelva por completo o mejore hasta grado 1.</li> <li>• Reanudar la administración a dosis reducida según se indica en la tabla 1.</li> </ul> <p>Interrumpir permanentemente la administración si el paciente sigue experimentando acontecimientos hemorrágicos de grado 2 tras la administración diaria de 3 mg.</p>
	Grado $\geq 3$	Interrumpir permanentemente la administración.
Proteinuria	$\geq 2$ g/24 horas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir temporalmente la administración hasta que la proteinuria se resuelva por completo o mejore hasta <math>&lt; 1</math> g/24 horas (grado 1).</li> <li>• Reanudar la administración a dosis reducida según se indica en la tabla 1.</li> </ul> <p>Interrumpir permanentemente la administración si el paciente sigue experimentando proteinuria <math>\geq 2</math> g / 24 horas tras la administración diaria de 3 mg.</p> <p>Interrumpir permanentemente la administración en caso de síndrome nefrótico.</p>
Anomalías en las pruebas de función hepática	Anomalías en las pruebas de función hepática de grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir temporalmente la administración hasta que la anomalía de la prueba de la función hepática mejore hasta grado 1 o hasta el nivel inicial.</li> <li>• Reanudar la administración a dosis reducida según se indica en la tabla 1.</li> </ul> <p>Interrumpir permanentemente la administración si el paciente sigue experimentando anomalías en las pruebas de función hepática de grado 2 o grado 3 tras la administración diaria de 3 mg.</p>
	Elevación de grado $\geq 2$ ( $> 3$ veces el LSN) de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) con elevación de la bilirrubina total $> 2$ veces el LSN simultáneamente sin colestasis; anomalías en las pruebas de función hepática de grado 4	Interrumpir permanentemente la administración.

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar tratamiento de soporte.</li> <li>• Interrumpir temporalmente la administración hasta que la EPP mejore hasta grado 1 o hasta el nivel inicial.</li> <li>• Reanudar la administración con el mismo nivel de dosis.</li> </ul>
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar tratamiento de soporte.</li> <li>• Interrumpir temporalmente la administración hasta que la EPP mejore hasta grado 1 o hasta el nivel inicial.</li> <li>• Reanudar la administración a dosis reducida según se indica en la tabla 1.</li> </ul> <p>Interrumpir permanentemente la administración si el paciente sigue experimentando EPP de grado 3 tras la administración diaria de 3 mg.</p>
Otras reacciones adversas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir temporalmente la administración hasta que la reacción mejore hasta grado 1 o hasta el nivel inicial.</li> <li>• Reanudar la administración a dosis reducida según se indica en la tabla 1.</li> </ul> <p>Interrumpir permanentemente la administración si el paciente sigue experimentando otras reacciones adversas de grado 3 tras la administración diaria de 3 mg.</p>
	Grado 4	<p>Interrumpir.</p> <p>Considerar la reanudación a dosis reducida según se indica en la tabla 1 si la toxicidad mejora hasta grado 1 o hasta el nivel inicial, y si los posibles beneficios superan los riesgos.</p>

<sup>1</sup>Clasificada de acuerdo con los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU., versión 5.0 (NCI CTCAE v5).

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2).

FRUZAQLA no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que este medicamento no se ha estudiado en esta población.

#### *Edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de 65 años o más.

## *Población pediátrica*

El uso de FRUZAQLA en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico no es apropiado.

### Forma de administración

FRUZAQLA debe administrarse por vía oral.

Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteras.

No se debe masticar, disolver ni abrir las cápsulas, ya que se desconocen los posibles efectos de estas alteraciones.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Hipertensión

Se ha notificado hipertensión, incluidas crisis hipertensivas, en pacientes tratados con fruquintinib (ver sección 4.8). Antes de comenzar el tratamiento con fruquintinib, la hipertensión preexistente se debe vigilar y controlar de forma adecuada según la norma asistencial.

La hipertensión debe estar clínicamente controlada con medicamentos antihipertensivos y ajustando la dosis de fruquintinib, si fuera necesario (ver sección 4.2). El tratamiento con fruquintinib se debe interrumpir permanentemente en casos de hipertensión que no se pueda controlar con un tratamiento antihipertensivo y en pacientes con crisis hipertensivas.

#### Acontecimientos hemorrágicos

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos, incluidos acontecimientos del tracto gastrointestinal (GI), en pacientes tratados con fruquintinib (ver sección 4.8). Se han notificado acontecimientos de hemorragia graves y, en ocasiones, mortales, en pacientes después del tratamiento con fruquintinib.

Debe controlarse el perfil hematológico y de coagulación de acuerdo con la norma asistencial en pacientes con riesgo de hemorragia, incluidos los pacientes tratados de forma concomitante con anticoagulantes u otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia. El tratamiento con fruquintinib se debe interrumpir permanentemente en caso de producirse una hemorragia grave que requiera atención médica inmediata (ver sección 4.2).

#### Perforación gastrointestinal

Se han notificado acontecimientos de perforación GI, incluidos acontecimientos mortales, en pacientes tratados con fruquintinib (ver sección 4.8).

Durante el tratamiento con fruquintinib deben vigilarse periódicamente los síntomas de perforación GI.

El tratamiento con fruquintinib se debe interrumpir permanentemente en pacientes que desarrollen una perforación GI.

#### Proteinuria

Se han producido acontecimientos de proteinuria en pacientes tratados con fruquintinib.

Debe comprobarse la proteinuria de acuerdo con la norma asistencial antes de iniciar el tratamiento con fruquintinib y durante este. Si se detecta un nivel de proteinuria  $\geq 2$  g / 24 horas en una prueba de orina con tira reactiva, puede ser necesario ajustar la dosis o interrumpirla temporal o permanentemente. El tratamiento con fruquintinib se debe interrumpir permanentemente en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico (ver sección 4.2).

#### Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)

La EPP es la reacción adversa dermatológica notificada con mayor frecuencia (ver sección 4.8).

Si se detectan reacciones cutáneas de grado  $\geq 2$ , puede ser necesario ajustar la dosis o interrumpirla temporal o permanentemente (ver sección 4.2).

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se ha notificado SEPR en 1 paciente (0,1 %) tratado con fruquintinib en estudios clínicos (ver también sección 4.8). El SEPR es un trastorno neurológico grave que puede debutar con cefalea, crisis, letargia, confusión, alteraciones mentales, ceguera y otras alteraciones visuales o neurológicas, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante adquisición de imágenes cerebrales, preferiblemente por resonancia magnética (RM). En pacientes que desarrollen SEPR, se recomienda interrumpir permanentemente el tratamiento con fruquintinib, controlar la hipertensión e iniciar el tratamiento complementario del resto de síntomas.

#### Alteración de la cicatrización de heridas

Se ha notificado alteración de la cicatrización de heridas en 1 paciente (0,1 %) tratado con fruquintinib en estudios clínicos.

Se recomienda que los pacientes interrumpan temporalmente la administración de fruquintinib durante al menos 2 semanas antes de una intervención quirúrgica. El tratamiento con fruquintinib no debe reanudarse hasta que hayan transcurrido al menos 2 semanas desde la intervención quirúrgica y según esté clínicamente indicado si hay evidencias de una cicatrización adecuada de las heridas.

#### Acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos

Se recomienda evitar el inicio del tratamiento con fruquintinib en pacientes que presenten antecedentes de acontecimientos tromboembólicos (como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) en los últimos 6 meses o si han sufrido un ictus o accidente isquémico transitorio durante los últimos 12 meses. Si se sospecha de trombosis arterial, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con fruquintinib.

#### Excipientes

Las cápsulas de 1 mg de fruquintinib contienen tartrazina (E102) y colorante amarillo anaranjado (E110), que pueden provocar reacciones alérgicas.

Las cápsulas de 5 mg de fruquintinib contienen rojo allura AC (E129), que puede provocar reacciones alérgicas.

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de fruquintinib

#### *Inductores del CYP3A*

La administración concomitante de fruquintinib con 600 mg de rifampicina una vez al día (un inductor potente del CYP3A) reducía la AUC<sub>inf</sub> de fruquintinib el 65 % y reducía la C<sub>máx</sub> el 12 %. Debe evitarse el uso concomitante de fruquintinib con inductores potentes y moderados del CYP3A.

#### *Inhibidores del CYP3A*

La administración concomitante de fruquintinib con 200 mg de itraconazol dos veces al día (un inhibidor potente del CYP3A) no producía cambios clínicamente significativos en el área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo (AUC) ni en la C<sub>máx</sub> de fruquintinib. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis de fruquintinib durante el uso concomitante con inhibidores del CYP3A.

#### *Fármacos reductores de los ácidos gástricos*

La administración concomitante de fruquintinib con 40 mg de rabeprazol una vez al día (un inhibidor de la bomba de protones) no producía cambios clínicamente significativos en el AUC de fruquintinib. No es necesario ajustar la dosis de fruquintinib durante el uso concomitante con fármacos reductores de los ácidos gástricos.

### Efecto de fruquintinib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

#### *Medicamentos que son sustratos de la glucoproteína P (P-gp)*

La administración concomitante de una única dosis de 150 mg de dabigatrán etexilato (sustrato de la P-gp) y una única dosis de 5 mg de fruquintinib reducía el AUC de dabigatrán el 9 %. No se recomienda ajustar la dosis de los sustratos de la P-gp durante el uso concomitante con fruquintinib.

#### *Medicamentos que son sustratos de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)*

La administración concomitante de una única dosis de 10 mg de rosuvastatina (un sustrato de la BCRP) con una única dosis de 5 mg de fruquintinib reducía el AUC de rosuvastatina el 19 %. No se recomienda ajustar la dosis de los sustratos de la BCRP durante el uso concomitante con fruquintinib.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Mujeres fértiles/anticoncepción para mujeres

Se debe recomendar a las mujeres fértiles que utilicen métodos anticonceptivos de gran eficacia durante el tratamiento con fruquintinib y durante al menos las 2 semanas siguientes a la última dosis de este principio activo.

### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de fruquintinib en mujeres embarazadas.

Por su mecanismo de acción, cabe la posibilidad de que fruquintinib provoque daños al feto. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluidas malformaciones fetales (ver sección 5.3). No se debe utilizar FRUZAQLA durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con fruquintinib.



Si se utiliza fruquintinib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento, se debe informar a la paciente de los posibles riesgos para el feto.

### Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de fruquintinib durante la lactancia. Se desconoce si fruquintinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No existen datos procedentes de estudios realizados en animales sobre la excreción de fruquintinib en la leche de animales. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento y durante las 2 semanas siguientes a la última dosis.

### Fertilidad

No se dispone de datos de los efectos de fruquintinib sobre la fertilidad en seres humanos. Los resultados de los estudios realizados en animales indican que fruquintinib puede afectar a la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de fruquintinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Tras la administración de fruquintinib puede producirse fatiga (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son hipertensión (49,3 %), anorexia (35,6 %), proteinuria (35,5 %), EPP (34,6 %), hipotiroidismo (32,4 %), disfonía (28,6 %), diarrea (26,3 %) y astenia (24,5 %).

Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  más frecuentes son hipertensión (19,1 %) y EPP (8,3 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes son hemorragia gastrointestinal (1,5 %), neumonía (1,5 %), hipertensión (1,5 %) y perforación gastrointestinal (1,3 %).

La frecuencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas es del 7,6 %. La reacción adversa que lleva a la interrupción del tratamiento más frecuente es la proteinuria (1,6 %).

La frecuencia de reducciones de la dosis debido a reacciones adversas es del 20,5 %. Las reacciones adversas que llevan a la reducción de la dosis más frecuentes son EPP (6,4 %), hipertensión (3,7 %) y proteinuria (3,4 %).

### Tabla de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se basa en los datos agrupados procedentes de estudios clínicos con 911 pacientes que habían recibido tratamiento previo para el CCRm. Se expuso a los pacientes a al menos 1 dosis (5 mg) de fruquintinib en monoterapia (5 mg una vez al día durante 3 semanas con 1 semana de descanso) durante una mediana de 3,68 meses.

Las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos o durante el uso de fruquintinib poscomercialización se enumeran en la tabla 3 por frecuencia y de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Las frecuencias son: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a

partir de los datos de poscomercialización disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes con CCRm tratados con fruquintinib (N = 911)**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas de todos los grados</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuentes	Neumonía Infección de las vías respiratorias altas <sup>1</sup> Infecciones bacterianas <sup>2</sup>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes	Trombocitopenia <sup>3</sup>
	Frecuentes	Leucopenia <sup>4</sup> Neutropenia <sup>5</sup>
<b>Trastornos endocrinos</b>	Muy frecuentes	Hipotiroidismo <sup>6</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy frecuentes	Anorexia <sup>7</sup>
	Frecuentes	Hipopotasemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible*
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy frecuentes	Hipertensión <sup>8</sup>
	Frecuencia no conocida	Diseción aórtica <sup>†</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Muy frecuentes	Disfonía <sup>9</sup>
	Frecuentes	Epistaxis Dolor de garganta <sup>10</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Diarrea Estomatitis <sup>11</sup>
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal <sup>12</sup> Perforación gastrointestinal <sup>13</sup> Enzimas pancreáticas elevadas <sup>14</sup> Dolor oral <sup>15</sup>
	Poco frecuentes	Pancreatitis <sup>16</sup>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Muy frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevada Bilirrubina total elevada <sup>17</sup> Alanina aminotransferasa elevada
	Poco frecuentes	Colecistitis <sup>18</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
	Frecuentes	Erupción <sup>19</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuentes	Molestias musculoesqueléticas <sup>20</sup> Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Muy frecuentes	Proteinuria <sup>21</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes	Astenia Fatiga
	Frecuentes	Inflamación de las mucosas
	Poco frecuentes	Alteración de la cicatrización de heridas <sup>*,22</sup>

Los datos de seguridad se basan en todos los pacientes con CCRm que recibieron al menos 1 dosis (5 mg) de fruquintinib en monoterapia (5 mg una vez al día durante 3 semanas con 1 semana de descanso) en los siguientes estudios agrupados: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 (incluida la cohorte abierta de preinclusión de seguridad en Japón); 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3 y 2015-013-00US1.

\*Notificado en estudios clínicos y en el entorno poscomercialización.

†Notificado en el entorno poscomercialización.

Los siguientes términos representan un grupo de acontecimientos relacionados que describen una patología en lugar de un único acontecimiento:

<sup>1</sup>Infección de las vías respiratorias altas incluye nasofaringitis, faringitis e infección de las vías respiratorias altas.

<sup>2</sup>Infecciones bacterianas incluye bacteriuria asintomática, infección bacteriana, bacteriuria, celulitis, colitis por *Clostridium difficile*, infección por *Clostridium difficile*, sepsis por *Enterobacter*, infección de vías urinarias por *Escherichia*, foliculitis, forúnculo, paroniquia, faringitis estreptocócica, bacteriemia estreptocócica, infección bacteriana de vías urinarias, infección estreptocócica de vías urinarias.

<sup>3</sup>Trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido, trombocitopenia.

<sup>4</sup>Leucopenia incluye leucopenia, recuento de leucocitos disminuido.

<sup>5</sup>Neutropenia incluye neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.

<sup>6</sup>Hipotiroidismo incluye tirotrópina en sangre elevada, hipotiroidismo.

<sup>7</sup>Anorexia incluye apetito disminuido, pérdida de peso.

<sup>8</sup>Hipertensión incluye aumento de la presión arterial sistólica, incremento de la presión arterial, hipertensión diastólica, hipertensión, crisis hipertensivas.

<sup>9</sup>Disfonía incluye afonía, disfonía.

<sup>10</sup>Dolor de garganta incluye molestias laríngeas, dolor laríngeo, molestias orofaríngeas, dolor orofaríngeo.

<sup>11</sup>Estomatitis incluye úlcera aftosa, ulceración gingival, ulceración de la boca, estomatitis, ulceración de la lengua.

<sup>12</sup>Hemorragia gastrointestinal incluye hemorragia anal, hemorragia anastomótica, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, hemorragia hemorroidal, hemorragia intestinal, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia del tracto gastrointestinal superior.

<sup>13</sup>Perforación gastrointestinal incluye perforación gástrica, úlcera gástrica con perforación, perforación gastrointestinal, perforación intestinal, perforación del intestino grueso, perforación rectal, perforación del intestino delgado.

<sup>14</sup>Enzimas pancreáticas elevadas incluye amilasa elevada, hiperamilasemia, hiperlipasemia, lipasa elevada.

<sup>15</sup>Dolor oral incluye dolor gingival, dolor oral, dolor dental.

<sup>16</sup>Pancreatitis incluye pancreatitis, pancreatitis aguda.

<sup>17</sup>Bilirrubina total elevada incluye nivel de bilirrubina conjugada elevada, bilirrubina en sangre elevada, bilirrubina no conjugada en sangre elevada, hiperbilirrubinemia, ictericia, ictericia colestásica.

<sup>18</sup>Colecistitis incluye colecistitis, colecistitis aguda, colecistitis infecciosa.

<sup>19</sup>Erupción incluye erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

<sup>20</sup>Molestias musculoesqueléticas incluye dolor óseo, espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor de cuello, dolor en las extremidades.

<sup>21</sup>Proteinuria incluye albuminuria, presencia de proteína en orina, proteinuria.

<sup>22</sup>Alteración de la cicatrización de heridas incluye alteración de la cicatrización, dehiscencia de la herida.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones adversas seleccionadas se basan en pacientes que recibieron al menos 1 dosis (5 mg) de fruquintinib (5 mg una vez al día durante 3 semanas con 1 semana de descanso) en tres estudios aleatorizados y controlados con placebo (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO y 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Las directrices de manejo de estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

#### *Hipertensión*

Se notificó hipertensión en el 47,4 % de los pacientes del grupo de fruquintinib. Aproximadamente la mitad de estos acontecimientos se produjo durante las primeras 2 semanas tras iniciar el tratamiento con fruquintinib. Se notificaron acontecimientos de hipertensión de grado  $\geq 3$  en el 18,4 % de los pacientes del grupo de fruquintinib. La mediana de tiempo hasta la aparición en pacientes tratados con fruquintinib fue de 15 días (intervalo: de 1 día a 7,6 meses). Tres pacientes (0,4 %) tratados con fruquintinib tuvieron crisis hipertensivas. La mayoría de los acontecimientos mejoró o se resolvió tras la interrupción o la reducción de la dosis, lo que se produjo en el 3,1 % y el 3,7 % de los pacientes, respectivamente. En el 0,5 % de los pacientes, la hipertensión condujo a la interrupción permanente del tratamiento.

#### *Acontecimientos hemorrágicos*

Se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 26,5 % de los pacientes del grupo de fruquintinib y en el 14,6 % del grupo de placebo. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos en pacientes tratados con fruquintinib fueron de gravedad leve a moderada (la incidencia de acontecimientos hemorrágicos de grado  $\geq 3$  fue del 2,0 % en el grupo de fruquintinib). La mediana del tiempo de aparición en los pacientes tratados con fruquintinib fue de 23 días (intervalo: 1 día a 9,8 meses). Se notificaron acontecimientos hemorrágicos con desenlace mortal en el 0,5 % de los pacientes del grupo

de fruquintinib. La incidencia de acontecimientos hemorrágicos que condujeron a la interrupción de la dosis fue del 1,2 %. Las reacciones hemorrágicas más frecuentes fueron hemorragia gastrointestinal (7 %) y epistaxis (5,6 %). El acontecimiento hemorrágico grave notificado con mayor frecuencia fue hemorragia gastrointestinal, que se notificó en el 1,5 % de los pacientes del grupo de fruquintinib en comparación con el 0,5 % del grupo de placebo.

#### *Perforación gastrointestinal (GI)*

Se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal en el 1,5 % de los pacientes del grupo de fruquintinib. Se notificó perforación GI con desenlace mortal en el 0,1 % de los pacientes tratados con fruquintinib. El acontecimiento de perforación GI más frecuente fue perforación intestinal (0,8 %). La incidencia de acontecimientos de perforación GI que condujeron a la interrupción de la dosis fue del 1,0 %.

#### *Proteinuria*

Se notificó proteinuria en el 32,9 % de los pacientes del grupo de fruquintinib. La mayoría de acontecimientos de proteinuria en pacientes tratados con fruquintinib tuvieron una gravedad de leve a moderada (la incidencia de acontecimientos de proteinuria de grado  $\geq 3$  fue del 2,8 % en el grupo de fruquintinib). La mediana de tiempo hasta la aparición en pacientes tratados con fruquintinib fue de 28 días (intervalo: de 6 días a 1,3 años). La mayoría de los acontecimientos mejoraron o se resolvieron tras la interrupción o la reducción de la dosis. En el 1,8 % de los pacientes tratados con fruquintinib, la proteinuria llevó a la interrupción permanente del tratamiento.

#### *Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)*

Se notificó síndrome de eritrodisestesia palmoplantar en el 32,7 % de los pacientes del grupo de fruquintinib. La incidencia de EPP de grado  $\geq 3$  en el grupo de fruquintinib fue del 8,5 %. La mediana de tiempo hasta la aparición en pacientes tratados con fruquintinib fue de 20 días (intervalo: de 1 día a 7,4 meses). La mayoría de los acontecimientos mejoró o se resolvió tras la interrupción o la reducción de la dosis, lo que se produjo en el 6,4 % y el 6,3 % de los pacientes, respectivamente. En el 0,5 % de los pacientes tratados para EPP se produjo la interrupción permanente del tratamiento.

#### *Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*

Se notificó 1 caso (0,1 %) de SEPR (grado 4) en los pacientes que recibieron fruquintinib en monoterapia en los estudios clínicos. También se ha notificado SEPR en el entorno poscomercialización. Todos los acontecimientos de SEPR se resolvieron tras el tratamiento y la interrupción de la dosis.

#### *Hipotiroidismo*

Se notificó hipotiroidismo en el 31,5 % de los pacientes del grupo de fruquintinib. La incidencia de disfunción de tiroides de grado  $\geq 3$  en el grupo de fruquintinib fue baja (0,3 %). La mediana de tiempo hasta la aparición en pacientes tratados con fruquintinib fue de 56 días (intervalo: de 18 días a 1,4 años). Ningún acontecimiento llevó a la reducción ni a la interrupción de la dosis.

#### *Infecciones*

Se notificaron infecciones en el 23,4 % de los pacientes del grupo de fruquintinib y en el 13,3 % del grupo de placebo. La mayoría de los acontecimientos de infección en pacientes tratados con fruquintinib fueron de gravedad leve a moderada (la incidencia de las infecciones de grado  $\geq 3$  fue del 6 % en el grupo de fruquintinib). Se notificaron infecciones graves en el 4,1 % de los pacientes y acontecimientos de infección mortales en el 1,0 % de los pacientes del grupo de fruquintinib. La incidencia de infecciones que condujo a la interrupción de la dosis fue del 0,9 %. La reacción de infección más frecuente fue infección de las vías respiratorias superiores (5,0 %). La infección grave notificada con mayor frecuencia fue neumonía (1,4 %).

## *Anomalías en las pruebas de función hepática*

Se notificaron anomalías en las pruebas de función hepática en el 36,4 % de los pacientes del grupo de fruquintinib y en el 23,5 % del grupo de placebo. La mayoría de los trastornos hepatobiliares en los pacientes tratados con fruquintinib fueron de gravedad leve a moderada (la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática de grado  $\geq 3$  fue del 8,8 % en el grupo de fruquintinib). Los acontecimientos de anomalías en las pruebas de función hepática más frecuentes fueron elevación de AST (18,1 %), elevación de bilirrubina total (18,3 %) y elevación de ALT (15,5 %). La mediana del tiempo hasta la aparición en los pacientes tratados con fruquintinib fue de 28 días (intervalo: 4 días a 12 meses). Se notificaron anomalías en las pruebas de función hepática graves en el 2,3 % de los pacientes y anomalías en las pruebas de función hepática mortales en el 0,3 % de los pacientes del grupo de fruquintinib. Las anomalías en las pruebas de función hepática condujeron a la interrupción o la reducción de la dosis en el 4,6 % y el 2,0 % de los pacientes, respectivamente, y a una interrupción permanente del tratamiento en el 1,5 % de los pacientes.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La dosis más alta de fruquintinib analizada en estudios clínicos fue de 6 mg al día. Se desconocen los efectos de una sobredosis de fruquintinib y no hay ningún antídoto conocido para la sobredosis de fruquintinib. En caso de sobredosis, interrumpa la administración de fruquintinib, aplique un tratamiento sintomático general y observe al paciente hasta su estabilización clínica.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), código ATC: L01EK04

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Fruquintinib es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa del VEGFR-1, 2 y 3, con efectos antitumorales resultantes de la supresión de la angiogénesis tumoral.

#### Electrofisiología cardiaca

No se ha observado prolongación del intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca (QTc) (> 10 milisegundos) con la posología recomendada de fruquintinib. En un análisis de QT según concentración (N = 205) no se hallaron evidencias de que exista relación entre las concentraciones plasmáticas de fruquintinib y los cambios en el intervalo QTc con respecto al nivel basal.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y la seguridad de fruquintinib más el mejor tratamiento de soporte (BSC) en un estudio global aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, multicéntrico, de fase III (FRESCO-2) en pacientes con CCRm previamente tratados con, pero no limitados a quimioterapia a base de oxaliplatino o irinotecán. A continuación, se describe la eficacia clínica de fruquintinib en el estudio FRESCO-2.

## Estudio FRESCO-2

La eficacia clínica y la seguridad de fruquintinib se evaluaron en un estudio global, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en fase III (FRESCO-2) con 691 pacientes con CCRm que habían recibido tratamiento previo con terapias estándar aprobadas (que incluían quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, terapia biológica anti-VEGF y terapia anti-EGFR si *RAS wild type*) y cuya enfermedad hubiera progresado durante el tratamiento con trifluridina/tipiracilo y/o regorafenib, o bien presentaran intolerancia a este tratamiento. Se consideró que los pacientes eran intolerantes al tratamiento con trifluridina/tipiracilo o regorafenib si tras recibir al menos 1 dosis de alguno de estos fármacos el tratamiento se interrumpía por motivos distintos a la progresión de la enfermedad. Los pacientes con tumores con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o con alteración de la vía reparadora (dMMR) recibieron previamente tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario y aquellos con tumores con mutación BRAF V600E recibieron previamente tratamiento con un inhibidor de BRAF, si había alguno autorizado y disponible en el país o la región del paciente. La aleatorización se estratificó por tratamiento previo (trifluridina/tipiracilo versus a regorafenib versus a trifluridina/tipiracilo y regorafenib), estado de *RAS* (*wild-type* frente a mutado) y duración de la enfermedad metastásica ( $\leq 18$  meses frente a  $> 18$  meses).

Se excluyó a pacientes con estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)  $\geq 2$ , fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 50$  %, presión arterial sistólica  $> 140$  mmHg o presión arterial diastólica  $> 90$  mmHg, valor de proteínas en orina  $\geq 1$  g/24 h o peso corporal  $< 40$  kg. La variable principal de la eficacia fue la supervivencia global (SG). La variable secundaria clave de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por el investigador según de los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* [RECIST], versión 1.1), y entre otras variables secundarias complementarias se incluyó la tasa de control de la enfermedad.

En total, se aleatorizaron 691 pacientes (2:1) a recibir 5 mg de fruquintinib por vía oral una vez al día (N = 461) más el BSC o placebo por vía oral una vez al día (N = 230) más el BSC (denominados a partir de ahora grupo de fruquintinib y grupo de placebo, respectivamente), durante 21 días de tratamiento seguidos de 7 días de descanso (ciclo de tratamiento de 28 días).

Entre los 691 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 64 años (intervalo: de 25 a 86) con un 47 %  $\geq 65$  años. El 55,7 % de los pacientes eran hombres, el 80,9 % de raza blanca, y su estado funcional según el ECOG era 0 (43,1 %) o 1 (56,9 %). Se notificó tumor gRAS *wild-type* en el 36,9 % de los pacientes al inicio del estudio. La mediana de duración de la enfermedad metastásica era de 39 meses (intervalo: de 6 meses a 16,1 años). La mediana del número de líneas de tratamiento previas para la enfermedad metastásica era de 4 (intervalo: de 2 a 16).

Además del tratamiento con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, el 96,4 % de los pacientes había recibido tratamiento previo con anti-VEGF, el 38,8 % había recibido previamente anti-EGFR, el 52,2 % había recibido trifluridina/tipiracilo, el 8,4 % regorafenib, el 39,4 % trifluridina/tipiracilo y regorafenib, el 4,6 % inmunoterapia y el 2,3 % un inhibidor de BRAF.

En el estudio FRESCO-2, la adición de fruquintinib al BSC tuvo como resultado una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP en comparación con la combinación de placebo más el BSC (ver tabla 4, figura 1).

**Tabla 4: Resultados de eficacia del estudio FRESCO-2**

Variable	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
<b>SG</b>		
Mediana en meses (IC del 95 %)	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
Hazard Ratio <sup>1</sup> (IC del 95 %)	0,66 (0,55; 0,80)	
Valor de $p^2$	$< 0,001$	
<b>SLP<sup>3</sup></b>		
Mediana en meses (IC del 95 %)	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
Hazard Ratio <sup>1</sup> (IC del 95 %)	0,32 (0,27 a 0,39)	

Valor de $p^2$	< 0,001
----------------	---------

Abreviaturas: HR = Hazard Ratio; IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión.

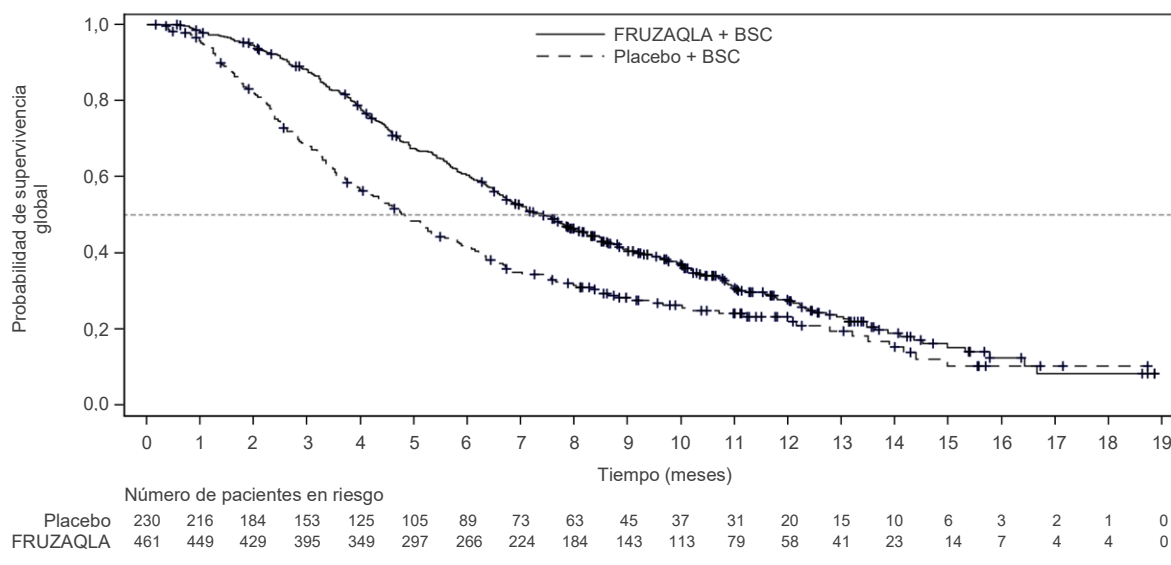
La mediana de SG y SLP se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier.

<sup>1</sup>El HR y su IC del 95 % se estimaron utilizando el modelo estratificado de riesgos proporcionales ó regresión de Cox (que tiene en cuenta los factores de estratificación), en el que el grupo de tratamiento es la única covariable del modelo.

<sup>2</sup>El valor de  $p$  (2-colas) se calculó utilizando la prueba de rango logarítmico estratificada que tienen en cuenta los factores de estratificación.

<sup>3</sup>Evaluada por el investigador utilizando de los criterios RECIST, versión 1.1.

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el estudio FRESCO-2**



## Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con FRUZAQLA en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer colorrectal metastásico (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Después de la administración por vía oral de fruquintinib, la mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima del fármaco ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fue aproximadamente 2 horas. El fruquintinib mostró un segundo pico de absorción aproximadamente 24 horas después de la administración del fármaco. Tras la administración repetida una vez al día, la exposición a fruquintinib ( $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0-24\ h}$ ) aumentó de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 1 a 6 mg (de 0,2 a 1,2 veces la dosis recomendada). Tras la administración de 5 mg de fruquintinib una vez al día durante 21 días con 7 días de descanso de cada ciclo de 28 días en pacientes con tumores sólidos avanzados, el estado de equilibrio de fruquintinib se alcanzó después de 14 días y la acumulación media basada en el  $AUC_{0-24\ h}$  fue 4 veces superior a la de una única dosis. A la dosis recomendada de 5 mg de fruquintinib, la media geométrica (coeficiente de variación en porcentaje [CV %]) de la  $C_{m\acute{a}x}$  y del  $AUC_{0-24\ h}$  para fruquintinib en estado de equilibrio fue de 300 ng/ml (28 %) y 5 880 ng\*h/ml (29 %), respectivamente.

## *Efecto de los alimentos*

En sujetos sanos, una comida con alto contenido en grasas no tenía ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de fruquintinib en comparación con su administración en ayunas. Por tanto, fruquintinib puede administrarse con o sin alimentos.

## Distribución

El volumen aparente de distribución de fruquintinib es de aproximadamente 48,5 l. La unión a proteínas plasmáticas de fruquintinib es de aproximadamente el 95 % *in vitro* y unido principalmente a la albúmina sérica humana.

## Biotransformación

Fruquintinib es metabolizado por varias enzimas, incluidos sistemas enzimáticos CYP450 (subfamilias CYP3A y CYP2C) y no CYP450. El metabolismo *in vivo* y el estudio del balance de masas de fruquintinib marcado con <sup>14</sup>C demostró que la presencia en el plasma humano de este fármaco es principalmente en forma no alterada, lo que representa aproximadamente el 72 % de la exposición plasmática total; el metabolito N-desmetilado mediado por el CYP3A4 de fruquintinib representa aproximadamente el 17 % de la exposición total en plasma. Entre otras vías metabólicas se incluyen la monooxidación multisitio, la O-desmetilación, la N-desmetilación, el anillo de O-quinazolina y la hidrólisis amídica. Los metabolitos de fase II son principalmente conjugados con ácido glucurónico y ácido sulfúrico de los productos de la fase I.

## *Estudios in vitro*

### *Enzimas del citocromo P450:*

CYP3A4 fue la principal enzima entre las isoformas de CYP implicadas en el metabolismo de fruquintinib, con contribuciones menores de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. A concentraciones relevantes desde el punto de vista terapéutico, el fruquintinib no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o de CYP3A, tampoco es un inductor de CYP1A2, CYP2B6 o de CYP3A.

### *Sistemas transportadores:*

El fruquintinib no es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), ni de las proteínas de transporte de aniones orgánicos OATP1B1 u OATP1B3. Fruquintinib inhibió la glicoproteína P (P gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) *in vitro* de manera dosis dependiente y demostró una solubilidad acuosa dependiente del pH. A concentraciones relevantes desde el punto de vista terapéutico, el fruquintinib no es un inhibidor de OATP1B1 ni de OATP1B3, de los transportadores de aniones orgánicos OAT1 u OAT3, del transportador de cationes orgánicos OCT2 ni de las proteínas de extrusión de múltiples fármacos y toxinas MATE1F o MATE2-K.

## Eliminación

En pacientes con tumores sólidos avanzados, el aclaramiento aparente (CL/F) de fruquintinib es de 14,8 ml/min en el estado de equilibrio alcanzado con la administración una vez al día. La semivida de eliminación media de fruquintinib es de aproximadamente 42 horas.

Después de la administración a sujetos sanos de una única dosis de 5 mg de fruquintinib marcado con un radioisótopo, aproximadamente el 60 % de la dosis se recuperaba en la orina (el 0,5 % de la dosis como fruquintinib no alterado) y el 30 % de la dosis en las heces (el 5 % de la dosis como fruquintinib no alterado).



## Poblaciones especiales

### *Insuficiencia renal*

De acuerdo con los análisis farmacocinéticos poblacionales, la insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina [CrCL] de 30 a 89 mL/min) no afectaba de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de fruquintinib. En un estudio de farmacocinética, el  $AUC_{0-inf}$  de fruquintinib no unido y la  $C_{max}$  fueron similares en sujetos con insuficiencia renal moderada (CrCL = 30-59 mL/min, N = 8) o grave (CrCL = 15-29 mL/min, N = 8) en comparación con los sujetos con una función renal normal (CrCL  $\geq$  90 mL/min, N = 8).

### *Insuficiencia hepática*

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de fruquintinib entre pacientes con una función hepática normal y aquellos con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  LSN con AST superior al LSN, o bilirrubina total  $>$  1 a 1,5 veces el LSN con cualquier nivel de AST), de acuerdo con los análisis farmacocinéticos poblacionales. De acuerdo con los datos de un estudio específico sobre farmacocinética con insuficiencia hepática, tras la administración de una única dosis de 2 mg de fruquintinib por vía oral, no se observaron diferencias clínicamente significativas en el AUC con normalización de dosis de fruquintinib entre sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y sujetos con función hepática normal.

### *Edad, peso corporal, sexo o raza*

En análisis farmacocinéticos poblacionales se demostró que la edad (de 18 a 82 años), el peso corporal (de 48 a 108 kg), el sexo o la raza no tenían una repercusión clínicamente relevante en la farmacocinética de fruquintinib.

## Población pediátrica

No se han realizado estudios de farmacocinética con fruquintinib en pacientes menores de 18 años.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicidad a dosis repetidas y para la reproducción, se observó toxicidad a concentraciones séricas en plasma promedio de fruquintinib inferiores a la concentración terapéutica esperada en humanos.

### Toxicidad a dosis repetidas

En estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales, los principales efectos sobre los órganos afectados se identificaron en el tubo digestivo, el sistema hepatobiliar, el sistema inmunitario, el esqueleto (fémur y dentadura), los riñones, el sistema hematopoyético y la glándula suprarrenal y parecen estar relacionados con la farmacología de la inhibición del VEGFR y/o la interrupción de la vía de señalización del VEGF. Todos los hallazgos fueron reversibles después de 4 semanas sin tratamiento, excepto los que afectaban al esqueleto (fractura/pérdida de dientes).

### Alteración de la fertilidad

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano realizado en ratas disminuyeron los índices reproductivos en hombres y mujeres a niveles de exposición aproximadamente 3,2 y 0,8 veces superiores al AUC en humanos, respectivamente. En el mismo estudio se observaron aumentos dosis dependiente en la pérdida preimplantación.

## Toxicidad para la reproducción

En un estudio de desarrollo embrionofetal realizado en ratas, a niveles de exposición no clínicos y sin toxicidad materna excesiva se observaron efectos teratogénicos y de toxicidad embrionaria que consistieron en malformaciones fetales exteriores, viscerales y del esqueleto. Las malformaciones afectaban principalmente a la cabeza, la cola, la lengua, los vasos sanguíneos, el corazón, el timo y el desarrollo del esqueleto (especialmente las vértebras).

## Genotoxicidad

No se observaron evidencias de genotoxicidad en estudios *in vitro* e *in vivo*.

## Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con fruqintinib.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Almidón de maíz  
Celulosa microcristalina (E460)  
Talco (E553b)

#### Cubierta de la cápsula (solo cápsulas duras de 1 mg)

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Tartrazina (E102)  
Colorante amarillo anaranjado (E110)

#### Cubierta de la cápsula (solo cápsulas duras de 5 mg)

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Rojo allura AC (E129)  
Colorante azul brillante (E133)

#### Tinta de impresión

Goma laca (E904)  
Propilenglicol (E1520)  
Hidróxido de potasio  
Óxido de hierro negro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.  
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) (45 ml) con cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños y un cartucho desecante de PEAD que contiene gel de sílice. El desecante debe mantenerse en el interior del frasco.

Cada frasco contiene 21 cápsulas duras. Cada frasco viene acondicionado en una caja.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Millmount Healthcare Limited  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen, K32 YD60  
Irlanda

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CÁPSULAS DURAS DE 1 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FRUZAQLA 1 mg cápsulas duras  
fruquintinib

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada cápsula dura contiene 1 mg de fruquintinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este producto contiene tartrazina (E102) y colorante amarillo anaranjado (E110).  
Ver el prospecto para obtener más información.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

21 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

No sacar el desecante del frasco.  
No tragar el desecante.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1827/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

FRUZAQLA 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
ETIQUETA DEL FRASCO DE CÁPSULAS DURAS DE 1 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FRUZAQLA 1 mg cápsulas duras  
fruquintinib

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada cápsula dura contiene 1 mg de fruquintinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este producto contiene tartrazina (E102) y colorante amarillo anaranjado (E110).  
Ver el prospecto para obtener más información.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

21 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

No sacar el desecante del frasco.  
No tragar el desecante.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Dublín 2  
Irlanda

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1827/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CÁPSULAS DURAS DE 5 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FRUZAQLA 5 mg cápsulas duras  
fruqintinib

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada cápsula dura contiene 5 mg de fruqintinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este producto contiene rojo allura AC (E129).  
Ver el prospecto para obtener más información.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

21 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

No sacar el desecante del frasco.  
No tragar el desecante.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1827/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

FRUZAQLA 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**  
**ETIQUETA DEL FRASCO DE CÁPSULAS DURAS DE 5 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FRUZAQLA 5 mg cápsulas duras  
fruquintinib

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada cápsula dura contiene 5 mg de fruquintinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este producto contiene rojo allura AC (E129).  
Ver el prospecto para obtener más información.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

21 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No sacar el desecante del frasco.  
No tragar el desecante.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Dublín 2  
Irlanda

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1827/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**



## Prospecto: información para el paciente

### FRUZAQLA 1 mg cápsulas duras FRUZAQLA 5 mg cápsulas duras fruquintinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es FRUZAQLA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar FRUZAQLA
3. Cómo tomar FRUZAQLA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de FRUZAQLA
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es FRUZAQLA y para qué se utiliza

FRUZAQLA contiene el principio activo fruquintinib, un medicamento para el cáncer llamado inhibidor de la quinasa.

FRUZAQLA se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de colon o de recto (cáncer colorrectal) que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metastásico). Se utiliza cuando otros tratamientos no han funcionado o no son aptos para una persona.

#### Cómo funciona FRUZAQLA

Las células cancerosas necesitan nuevos vasos sanguíneos para crecer. FRUZAQLA impide que los tumores generen nuevos vasos sanguíneos, lo que ralentiza el crecimiento y la diseminación del cáncer.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona este medicamento o sobre por qué se lo han prescrito, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar FRUZAQLA

##### No tome FRUZAQLA

- si es alérgico al fruquintinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar FRUZAQLA, o en cualquier momento durante el tratamiento, si presenta cualquiera de las afecciones que se enumeran a continuación:

- **Presión arterial alta.** Su médico se asegurará de que su presión arterial está controlada antes de que empiece a tomar este medicamento y durante el tratamiento.
- Cualquier **problema de sangrado.** Informe a su médico si tiene o ha tenido en algún momento problemas de sangrado o si está tomando warfarina, acenocumarol u otros medicamentos que diluyan la sangre para prevenir la formación de coágulos de sangre.
- **Problemas estomacales e intestinales graves** causados por un orificio en la pared intestinal (conocido como perforación gastrointestinal). Si aparecen problemas estomacales e intestinales graves, consulte a su médico inmediatamente.
- **Problemas en el riñón** (indicados por la presencia de proteína en la orina).
- Cualquier **problema cutáneo**, incluidos enrojecimiento, dolor, hinchazón o ampollas en las palmas de las manos o las plantas de los pies.
- **Dolor de cabeza intenso y persistente, alteraciones visuales, convulsiones o estado mental alterado** recientes (como confusión, pérdida de memoria o desorientación). Si usted o las personas cercanas a usted notan cualquiera de estas alteraciones, consulte a su médico inmediatamente.
- Herida no cicatrizada o si se ha sometido recientemente, o va a someterse, a una intervención quirúrgica, ya que FRUZAQLA puede afectar a la **cicatrización de heridas**.
- **Problemas recientes de formación de coágulos de sangre** en venas y arterias (tipos de vasos sanguíneos), incluidos ictus, ataque al corazón, embolia o trombosis.

Es posible que su médico le proporcione otros medicamentos para prevenir complicaciones más graves y reducir sus síntomas. Su médico podrá retrasar la siguiente dosis de FRUZAQLA o detener su tratamiento con FRUZAQLA.

### **Niños y adolescentes**

FRUZAQLA no debe administrarse a niños y adolescentes para el tratamiento del cáncer de colon o de recto que se ha diseminado a otras partes del cuerpo no es apropiado.

### **Otros medicamentos y FRUZAQLA**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular, avise a su médico o farmacéutico si está tomando medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis u otras infecciones, como la rifampicina.

### **Embarazo**

FRUZAQLA no se ha estudiado en mujeres embarazadas. Basándose en cómo funciona, FRUZAQLA no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, ya que podría causar daños al feto. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico hablará con usted acerca de los riesgos que entraña tomar este medicamento durante el embarazo.

### **Anticoncepción para mujeres**

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deberán utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con FRUZAQLA y durante al menos las 2 semanas siguientes a la última dosis del fármaco. Consulte con su médico sobre los métodos anticonceptivos más adecuados para usted.

### **Lactancia**

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de dar el pecho. Se desconoce si FRUZAQLA pasa a la leche materna, y no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. No debe dar el pecho durante el tratamiento con este medicamento ni durante al menos las 2 semanas siguientes a la última dosis de FRUZAQLA. Consulte con su médico cuál es la mejor forma de alimentar a su bebé durante este periodo.

### **Conducción y uso de máquinas**

FRUZAQLA tiene un efecto mínimo sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es posible que se sienta cansado tras tomar FRUZAQLA. No conduzca ni use herramientas ni máquinas si presenta síntomas que afecten a su capacidad de concentración y de reacción.

### **FRUZAQLA contiene**

Tartrazina (E102) y colorante amarillo anaranjado (E110) solo en las cápsulas de 1 mg. Se trata de colorantes que pueden provocar reacciones alérgicas.

Rojo allura AC (E129) solo en las cápsulas de 5 mg. Se trata de un colorante que puede provocar reacciones alérgicas.

## **3. Cómo tomar FRUZAQLA**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Dosis recomendada**

La dosis recomendada es de 5 miligramos (mg) tomados una vez al día aproximadamente a la misma hora cada día durante 21 días, seguidos de 7 días de descanso (sin tomar el medicamento). Esto se considera un ciclo de tratamiento.

Dependiendo de su respuesta al tratamiento y de los posibles efectos adversos, su médico podría pedirle que cambie a una dosis menor o que interrumpa el tratamiento de forma temporal o permanente.

### **Cómo tomar FRUZAQLA**

- Tome FRUZAQLA con o sin alimentos.
- Trague la cápsula entera con agua o con otra bebida.
- No mastique, disuelva ni abra las cápsulas, ya que se desconocen los posibles efectos que tendría no tomar la cápsula entera.
- Consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento si tiene dificultad o piensa que podría tener dificultad para tragar las cápsulas enteras.

### **Durante cuánto tiempo tomar FRUZAQLA**

Su médico comprobará con regularidad cómo se encuentra. Usted seguirá tomando FRUZAQLA con normalidad mientras siga teniendo efecto y los efectos adversos sean aceptables.

### **Si toma más FRUZAQLA del que debe**

Avise a su médico inmediatamente si toma una dosis superior a la prescrita. Puede que requiera atención médica y que su médico le pida que deje de tomar FRUZAQLA.

### **Si olvidó tomar FRUZAQLA**

Si quedan menos de 12 horas para su siguiente dosis, omita la dosis olvidada y, a continuación, tome la siguiente según lo previsto.

Si quedan más de 12 horas para su siguiente dosis, tome la dosis olvidada y, posteriormente, tome la siguiente según lo previsto.

Si vomita después de tomar FRUZAQLA, no tome otra cápsula como sustitución. Tome la dosis siguiente a la hora habitual.

### **Antes de interrumpir el tratamiento con FRUZAQLA**

No deje de tomar el medicamento a menos que se lo indique su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden observarse los efectos adversos que se indican a continuación.

##### **Efectos adversos graves**

**Avisé a su médico inmediatamente** si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves.

##### ***Presión arterial alta***

Avisé a su médico si nota los siguientes síntomas:

- Dolor de cabeza intenso.
- Aturdimiento o mareo.
- Confusión.
- Dolor de pecho intenso.

##### ***Sangrado***

FRUZAQLA puede provocar sangrado grave en el sistema digestivo, como en el estómago, la garganta, el recto o el intestino. Busque atención médica inmediatamente si presenta los siguientes síntomas:

- Sangre en las heces o heces de color negro.
- Sangre en la orina.
- Dolor de estómago.
- Tos o vómitos con sangre.

##### ***Problemas estomacales e intestinales graves debido a perforación gastrointestinal***

El tratamiento con FRUZAQLA puede provocar perforación gastrointestinal.

Busque atención médica inmediatamente si presenta los siguientes síntomas:

- Tos o vómitos con sangre.
- Dolor de estómago (abdominal) intenso o que no desaparece.
- Heces rojas o negras.

##### ***Inflamación reversible del cerebro (síndrome de encefalopatía posterior reversible)***

Busque atención médica urgente inmediatamente y llame a su médico si presenta los siguientes síntomas:

- Dolor de cabeza.
- Confusión
- Crisis epilépticas.
- Cambios en la visión.

##### **Otros efectos adversos**

Avisé a su médico, farmacéutico o enfermero si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

##### **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):**

- Reducción del número de plaquetas (células que contribuyen a la coagulación de la sangre) observada en los análisis de sangre (trombocitopenia), lo que puede provocar que aparezcan hematomas y sangrado con mayor facilidad.
- Reducción de la actividad de la glándula tiroidea (hipotiroidismo), lo que puede causar cansancio, aumento de peso y cambios en la coloración de la piel y el cabello.
- Pérdida de peso y disminución del apetito (anorexia).
- Presión arterial alta (hipertensión).
- Cambios en la voz o ronquera (disfonía).
- Depositiones frecuentes o sueltas (diarrea).
- Boca seca o dolor, llagas o úlceras en la boca (estomatitis).
- Elevación de los niveles de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre, como la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa.

- Elevación de los niveles de bilirrubina en la sangre (anomalía en las pruebas de función hepática).
- Enrojecimiento, dolor, ampollas e hinchazón en las palmas de las manos o en las plantas de los pies (síndrome de eritrodisestesia palmoplantar).
- Dolor en los huesos, los músculos, el pecho o el cuello (molestias musculoesqueléticas).
- Dolor en las articulaciones (artralgia).
- Proteína en la orina (proteinuria).
- Debilidad, falta de fuerza y de energía, cansancio excesivo (astenia/fatiga).

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

- Infección de los pulmones (neumonía).
- Infección de la garganta y la nariz (vías respiratorias altas).
- Infección bacteriana.
- Reducción del número de leucocitos (glóbulos blancos) en los análisis de sangre (leucopenia), lo que puede aumentar el riesgo de infección.
- Reducción del número de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco) en los análisis de sangre (neutropenia), lo que puede aumentar el riesgo de infección.
- Concentraciones bajas de potasio según se observa en los análisis de sangre (hipopotasemia).
- Sangrado de nariz (epistaxis).
- Dolor de garganta.
- Sangrado en el sistema digestivo, como en el estómago, el recto o el intestino (hemorragia gastrointestinal).
- Formación de un orificio en el estómago (perforación gastrointestinal).
- Elevación de los niveles de las enzimas pancreáticas en los análisis de sangre (que puede ser un signo de problemas del páncreas).
- Dolor en los dientes, las encías o los labios (dolor oral).
- Erupción cutánea.
- Llagas en la boca (inflamación de mucosa).

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

- Inflamación reversible del cerebro (síndrome de encefalopatía posterior reversible).
- Dolor en la zona del estómago, náuseas, vómitos y fiebre, que pueden ser síntomas de inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Dolor grave en la parte superior derecha o central del abdomen, náuseas y vómitos, que pueden ser síntomas de inflamación de la vesícula biliar (colecistitis).
- Cicatrización retardada de heridas.

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

- Dolor súbito e intenso en la zona del abdomen, pecho o espalda, que puede ser un síntoma del desgarro de la pared de la aorta (disecación aórtica).

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de FRUZAQLA**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de FRUZAQLA**

#### **FRUZAQLA 1 mg cápsulas duras**

- El principio activo es fruquintinib. Cada cápsula dura contiene 1 mg de fruquintinib.
- Los demás componentes son:
  - Relleno de la cápsula: almidón de maíz, celulosa microcristalina (E460), talco (E553b).
  - Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), tartrazina (E102), colorante amarillo anaranjado (E110).
  - Tinta de impresión: goma laca (E904), propilenglicol (E1520), dióxido de potasio, óxido de hierro negro (E172).

#### **FRUZAQLA 5 mg cápsulas duras**

- El principio activo es fruquintinib. Cada cápsula dura contiene 5 mg de fruquintinib.
- Los demás componentes son:
  - Relleno de la cápsula: almidón de maíz, celulosa microcristalina (E460), talco (E553b).
  - Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), rojo allura AC (E129), colorante azul brillante (E133).
  - Tinta de impresión: goma laca (E904), propilenglicol (E1520), dióxido de potasio, óxido de hierro negro (E172).

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

FRUZAQLA 1 mg cápsulas duras (longitud aproximada de 16 mm) son cápsulas blancas con cubierta de color amarillo que tienen impreso «HM013» sobre «1mg».

FRUZAQLA 5 mg cápsulas duras (longitud aproximada de 19 mm) son cápsulas blancas con cubierta de color rojo que tienen impreso «HM013» sobre «5mg».

Cada frasco contiene 21 cápsulas duras y un desecante. El desecante es un material que absorbe la humedad y se encuentra en el interior de un pequeño recipiente. Su finalidad es proteger las cápsulas de la humedad.

Mantenga el desecante en el interior del frasco. No ingerir el desecante.

#### **Titular de la autorización de comercialización**

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

#### **Responsable de la fabricación**

Millmount Healthcare Limited  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen, K32 YD60  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Такедa България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma OÜ  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Takeda HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Takeda Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.