▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FRUZAQLA® 1 mg Hartkapseln
FRUZAQLA® 5 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

FRUZAQLA 1 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Fruquintinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 1 mg Hartkapsel enthält 0,0247 mg Tartrazin (E102) und 0,0004 mg Gelborange S (E110) Farbstoffe.

FRUZAQLA 5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Fruquintinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 5 mg Hartkapsel enthält 0,1829 mg Allurarot AC (E129) Farbstoff.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

FRUZAQLA 1 mg Hartkapseln

Opake, harte Gelatinekapsel der Größe 3 (ungefähre Länge 16 mm), mit gelber Kappe und weißem Körper mit schwarzem Aufdruck „HM013“ über „1mg“.

FRUZAQLA 5 mg Hartkapseln

Opake, harte Gelatinekapsel der Größe 1 (ungefähre Länge 19 mm), mit roter Kappe und weißem Körper mit schwarzem Aufdruck „HM013“ über „5mg“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

FRUZAQLA als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

FRUZAQLA sollte von einem Arzt initiiert werden, der Erfahrung mit Krebsbehandlungen hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Fruquintinib beträgt 5 mg (eine 5-mg-Kapsel) einmal täglich zu ungefähr derselben Tageszeit, während 21 aufeinander folgenden Tagen, gefolgt von einer 7-tägigen Pause, was einen Gesamtzyklus von 28 Tagen darstellt.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Fruquintinib sollte bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Verpasste Dosen oder Erbrechen

Wenn eine Dosis um weniger als 12 Stunden versäumt wurde, sollte sie nachgeholt werden, und die nächste Dosis sollte wie vorgesehen eingenommen werden.
Wenn eine Dosis um mehr als 12 Stunden versäumt wird, sollte sie ausgelassen und die nächste Dosis wie geplant eingenommen werden. Wenn ein Patient nach Einnahme einer Dosis erbricht, sollte er die Dosis am selben Tag nicht wiederholen, aber am folgenden Tag die normale Dosis wie verschrieben einnehmen.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Die Dosis sollte aufgrund von Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden. Fruquintinib sollte bei Patienten dauerhaft abgesetzt werden, die eine Dosis von 3 mg einmal täglich nicht vertragen. Der empfohlene Plan zur Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlener Plan zur Dosisreduktion von FRUZAQLA

Plan zur Dosisreduktion	Dosis und Zeitplan	Anzahl und Stärke der Kapseln
Erste Dosisreduktion	4 mg einmal täglich	Vier 1-mg-Kapseln einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	3 mg einmal täglich	Drei 1-mg-Kapseln einmal täglich

Der empfohlene Plan zu Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Empfohlener Plan zur Dosisanpassung von FRUZAQLA aufgrund von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad[1]	Dosisanpassung
Hypertonie	Grad 3	• Unterbrechung bei Anhalten einer Hypertonie von Grad 3 trotz Beginn oder Änderung von antihypertensiver Behandlung. • Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 bei Rückgang der Hypertonie auf Grad 1 oder Ausgangswert. Wenn der Patient nach Einnahme von 3 mg täglich weiterhin an Grad 3 Hypertonie leidet, permanent absetzen.
	Grad 4	Permanent absetzen.
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 2	• Unterbrechung bis zum vollständigen Abklingen oder Rückgang der Blutung auf Grad 1. • Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1. Wenn bei dem Patienten nach Einnahme von 3 mg täglich weiterhin Grad 2 hämorrhagische Ereignisse auftreten, permanent absetzen.
	Grad ≥ 3	Permanent absetzen.
Proteinurie	≥ 2 g / 24 Std.	• Unterbrechung bis zum vollständigen Abklingen oder Rückgang der Proteinurie auf < 1 g / 24 Std. (Grad 1) • Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1. Wenn der Patient nach Einnahme von 3 mg weiterhin an Proteinurie ≥ 2 g / 24 Std. leidet, permanent absetzten. Bei nephrotischem Syndrom permanent absetzen.
Anomale Leberfunktionstests	anomale Leberfunktionstests von Grad 2 oder 3	• Unterbrechung bis Rückgang der anomalen Leberfunktionstests auf Grad 1 oder Ausgangswert. • Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1. Wenn bei dem Patienten nach Einnahme von 3 mg täglich weiterhin Grad 2 oder Grad 3 anomale Leberfunktionstests auftreten, permanent absetzen.
	Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder der Aspartat-Aminotransferase (AST) von Grad ≥ 2 (> 3 x ONG) mit gleichzeitiger Erhöhung des Gesamt-Bilirubins > 2 x ONG bei fehlender Cholestase; anomale Leberfunktionstests von Grad 4	Permanent absetzen.
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PPES)	Grad 2	• Unterstützende Behandlung verabreichen. • Unterbrechung bis Rückgang des PPES auf Grad 1 oder Ausgangswert. • Wiederaufnahme mit derselben Dosisstufe.
	Grad 3	• Unterstützende Behandlung verabreichen. • Unterbrechung bis Rückgang des PPES auf Grad 1 oder Ausgangswert. • Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1. Wenn der Patient nach Einnahme von 3 mg weiterhin an Grad 3 PPES leidet, permanent absetzen.

Andere Nebenwirkungen	Grad 3	• Unterbrechung bis Rückgang der Reaktion auf Grad 1 oder Ausgangswert. • Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1. Wenn bei dem Patienten nach Einnahme von 3 mg täglich weiterhin andere Grad 3 Nebenwirkungen auftreten, permanent absetzen.
	Grad 4	Absetzen. Bei Rückgang der Toxizität auf Grad 1 oder Ausgangswert und wenn der mögliche Nutzen die Risiken übersteigt, Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 in Betracht ziehen.

[1]Gradierung nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 5.0 (NCI CTCAE v5).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Die Behandlung mit FRUZAQLA wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, da FRUZAQLA in dieser Population nicht untersucht wurde.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im metastasierenden kolorektalen Karzinom keine relevante Anwendung von FRUZAQLA bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

FRUZAQLA ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden und sollten ganz geschluckt werden.

Die Kapseln dürfen nicht zerkaut, aufgelöst oder geöffnet werden, da die Auswirkungen dieser Änderungen nicht bekannt sind.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypertonie

Bei mit Fruquintinib behandelten Patienten wurde Hypertonie, einschließlich hypertensive Krise, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vorhandene Hypertonie sollte überwacht und in Übereinstimmung mit medizinischer Standardpraxis angemessen kontrolliert werden, bevor eine Behandlung mit Fruquintinib begonnen wird.

Hypertonie sollte ggf. medikamentös mit Antihypertensiva und mittels Dosisanpassung von Fruquintinib kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn die Hypertonie mit antihypertensiver Behandlung nicht kontrollierbar ist oder bei Patienten mit hypertensiver Krise sollte Fruquintinib permanent abgesetzt werden.

Hämorrhagische Ereignisse

Bei mit Fruquintinib behandelten Patienten wurden hämorrhagische Ereignisse, einschließlich gastrointestinale (GI) Ereignisse, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Behandlung mit Fruquintinib wurden bei Patienten schwerwiegende und manchmal tödliche Blutungen berichtet.

Hämatologische- und Gerinnungsprofile sollten in Übereinstimmung mit medizinischer Standardpraxis bei Patienten mit Blutungsrisiko überwacht werden, einschließlich bei Patienten, die mit Antikoagulanzien oder anderen Arzneimitteln behandelt werden, die das Blutungsrisiko erhöhen. Falls eine schwere Blutung eine sofortige medizinische Intervention erfordert, sollte Fruquintinib permanent abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Perforation

Bei mit Fruquintinib behandelten Patienten wurden GI-Perforationen, einschließlich tödlicher Ereignisse, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung mit Fruquintinib sollte regelmäßig auf Symptome einer GI-Perforation überwacht werden.

Bei Patienten, die eine GI-Perforation entwickeln, sollte Fruquintinib permanent abgesetzt werden.

Proteinurie

Bei mit Fruquintinib behandelten Patienten wurde Proteinurie berichtet.

Vor Beginn und während der Behandlung mit Fruquintinib sollte in Übereinstimmung mit medizinischer Standardpraxis auf Proteinurie überwacht werden. Wird mit Urin-Teststreifen eine Proteinurie ≥ 2 g / 24 Std. festgestellt, können Dosisunterbrechungen, -anpassungen oder die Absetzung erforderlich sein. Fruquintinib sollte bei Patienten permanent abgesetzt werden, die ein nephrotisches Syndrom entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PPES)

PPES ist die am häufigsten berichtete dermatologische Nebenwirkung (siehe Abschnitt 4.8).

Werden Hautreaktionen von Grad ≥ 2 beobachtet, können Dosisunterbrechungen, -anpassungen oder die Absetzung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

PRES wurde in klinischen Studien bei einem (0,1 %) mit Fruquintinib behandelten Patienten berichtet (siehe auch Abschnitt 4.8). PRES ist eine seltene neurologische Erkrankung, die sich mit Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Lethargie, Verwirrtheit, veränderter mentaler Funktion, Blindheit und anderen Seh- oder Nervenstörungen äußert, mit oder ohne verbundener Hypertonie. Eine PRES-Diagnose erfordert Bestätigung durch Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise durch Magnetresonanztomographie (MRT). Bei Patienten, die PRES entwickeln, wird empfohlen, Fruquintinib abzusetzen, die Hypertonie zu kontrollieren und andere Symptome medizinisch unterstützend zu behandeln.

Eingeschränkte Wundheilung

In klinischen Studien wurde bei einem mit Fruquintinib behandelten Patienten (0,1 %) eingeschränkte Wundheilung berichtet.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 2 Wochen vor einer Operation Fruquintinib aussetzen. Fruquintinib sollte frühestens 2 Wochen nach einer Operation eingenommen werden, wenn Belege für eine ausreichende Wundheilung und eine klinische Notwendigkeit vorliegen.

Arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse

Es wird empfohlen, die Einleitung der Behandlung mit Fruquintinib bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen (einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie) innerhalb der letzten 6 Monate oder mit Schlaganfällen und/oder transitorischen ischämischen Attacken innerhalb der letzten 12 Monate zu vermeiden. Wenn eine arterielle Thrombose vermutet wird, ist Fruquintinib unverzüglich abzusetzen.

Sonstige Bestandteile

Fruquintinib 1-mg-Kapseln enthalten Tartrazin (E102) und Gelborange S (E110), die allergische Reaktionen hervorrufen können.

Fruquintinib 5-mg-Kapseln enthalten Allurarot AC (E129), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Fruquintinib

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Fruquintinib mit Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) 600 mg einmal täglich verringerte die Fruquintinib-AUC_{inf} um 65 % und verringerte C_{max} um 12 %. Die gleichzeitige Anwendung von Fruquintinib mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden.

CYP3A-Hemmer

Die gleichzeitige Verabreichung von Fruquintinib mit Itraconazol (einem starken CYP3A-Hemmer) 200 mg zweimal täglich ergab keine klinisch relevanten Veränderungen in der Fläche unter der Konzentration-/Zeitkurve (AUC) und C_{max} von Fruquintinib. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Hemmern ist keine Dosisanpassung von Fruquintinib erforderlich.

Magensäureblocker

Die gleichzeitige Verabreichung von Fruquintinib mit Rabeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) 40 mg einmal täglich ergab keine klinisch relevanten Veränderungen der AUC von Fruquintinib. Bei gleichzeitiger Anwendung von Magensäureblockern ist keine Dosisanpassung von Fruquintinib erforderlich.

Wirkung von Fruquintinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Arzneimittel, die Substrate von P-Glykoprotein (P-gp) sind

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einmaldosis Dabigatranetexilat 150 mg (einem P-gp-Substrat) mit einer Einmaldosis Fruquintinib 5 mg verringerte die AUC von Dabigatran um 9 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fruquintinib wird keine Dosisanpassung von P-gp-Substraten empfohlen.

Arzneimittel, die Substrate des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) sind

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einmaldosis Rosuvastatin 10-mg (einem BCRP-Substrat) mit einer Einmaldosis Fruquintinib 5 mg verringerte die AUC von Rosuvastatin um 19 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fruquintinib wird keine Dosisanpassung von BCRP-Substraten empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Schwangerschaftsverhütung für Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung und für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis Fruquintinib eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten mit der Anwendung von Fruquintinib bei Schwangeren vor.

Aufgrund des Wirkmechanismus hat Fruquintinib das Potenzial, fetale Schädigungen zu verursachen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich fetaler Fehlbildungen (siehe Abschnitt 5.3). FRUZAQLA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Fruquintinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Wenn Fruquintinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlung schwanger wird, muss die Patientin über das Gefahrenpotenzial für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Die sichere Anwendung von Fruquintinib während der Stillzeit ist nicht erwiesen. Es ist nicht bekannt, ob Fruquintinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es gibt keine tierexperimentellen Daten darüber, ob Fruquintinib beim Tier in die Milch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung und für 2 Wochen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von Fruquintinib auf die menschliche Fertilität vor. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien weisen darauf hin, dass Fruquintinib die männliche und weibliche Fertilität möglicherweise beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fruquintinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Verabreichung von Fruquintinib kann Ermüdung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypertonie (49,3 %), Anorexie (35,6 %), Proteinurie (35,5 %), PPES (34,6 %), Hypothyreose (32,4 %), Dysphonie (28,6 %), Diarrhoe (26,3 %) und Asthenie (24,5 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 sind Hypertonie (19,1 %) und PPES (8,3 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Gastrointestinalblutung (1,5 %), Pneumonie (1,5 %), Hypertonie (1,5 %) und gastrointestinale Perforation (1,3 %).

Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 7,6 %. Proteinurie ist die häufigste Nebenwirkung, die zum Behandlungsabbruch führt (1,6 %).

Die Häufigkeit einer Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 20,5 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führen, sind PPES (6,4 %), Hypertonie (3,7 %) und Proteinurie (3,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf gepoolten Daten aus klinischen Studien mit 911 Patienten mit früher behandeltem mCRC. Patienten waren während einer medianen Dauer von 3,68 Monaten mindestens 1 Dosis (5 mg) Fruquintinib als Monotherapie (5 mg einmal täglich für 3 Wochen/1 Woche Pause) ausgesetzt.

Bei der Anwendung von Fruquintinib in klinischen Studien oder nach der Marktzulassung berichtete Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 nach MedDRA-Systemorganklasse und nach Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen, beginnend mit den häufigsten Reaktionen, nach Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nach Marktzulassung nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge des Schweregrads aufgeführt.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei mit Fruquintinib behandelten Patienten mit mCRC (n = 911)

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen Alle Grade
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Pneumonie Infektion der oberen Atemwege[1] Bakterielle Infektionen[2]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie[3]
	Häufig	Leukopenie[4] Neutropenie[5]
Endokrine Erkrankungen	Sehr häufig	Hypothyreose[6]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Anorexie[7]
	Häufig	Hypokaliämie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom*
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie[8]
	Nicht bekannt	Aortendissektion†
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dysphonie[9]
	Häufig	Epistaxis Halsschmerz[10]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe Stomatitis[11]
	Häufig	Gastrointestinalblutung[12] Gastrointestinale Perforation[13] Pankreasenzyme erhöht[14] Mundschmerzen[15]
	Gelegentlich	Pankreatitis[16]
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Aspartataminotransferase erhöht Bilirubin insgesamt erhöht[17] Alaninaminotransferase erhöht
	Gelegentlich	Cholezystitis[18]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom
	Häufig	Ausschlag[19]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Muskuloskelettale Beschwerden[20] Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Proteinurie[21]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie Ermüdung
	Häufig	Schleimhautentzündung
	Gelegentlich	Eingeschränkte Wundheilung*,[22]

Die Sicherheitsdaten basieren auf allen Patienten mit mCRC, die mindestens 1 Dosis (5 mg) Fruquintinib als Monotherapie (5 mg einmal täglich für 3 Wochen/1 Woche Pause) in den folgenden gepoolten Studien erhielten: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 einschließlich der offenen Sicherheits-Einleitungskohorte in Japan; 2009-013-00CH1; 2012-013-00CH3; 2015-013-00US1.

*In klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet.

†Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach dem Inverkehrbringen berichtet.

Die folgenden Begriffe bezeichnen eine Gruppe verwandter Ereignisse zur Beschreibung eines medizinischen Zustands und nicht eines einzelnen Ereignisses:

[1]Infektion der oberen Atemwege umfasst Nasopharyngitis, Pharyngitis, Infektion der oberen Atemwege

[2]Bakterielle Infektionen umfasst asymptomatische Bakteriurie, bakterielle Infektion, Bakteriurie, Zellulitis, Clostridium difficile-Kolitis, Clostridium difficile-Infektion, Enterobacter-Sepsis, Harnwegsinfektion durch Escherichia, Follikulitis, Furunkel, Paronychie, Pharyngitis durch Streptokokken, Streptokokken-Bakteriämie, bakterielle Harnwegsinfektion, Harnwegsinfektion durch Staphylokokken

[3]Thrombozytopenie umfasst Thrombozytenzahl vermindert, Thrombozytopenie

[4]Leukopenie umfasst Leukopenie, Leukozytenzahl erniedrigt

[5]Neutropenie umfasst Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt

[6]Hypothyreose umfasst Thyreotropin im Blut erhöht, Hypothyreose

[7]Anorexie umfasst Appetit vermindert, Gewichtsverlust

[8]Hypertonie umfasst Blutdruck diastolisch erhöht, Blutdruck erhöht, diastolische Hypertonie, Hypertonie, hypertensive Krise

[9]Dysphonie umfasst Aphonie, Dysphonie

[10]Halsschmerz umfasst Kehlkopfbeschwerden, Kehlkopfschmerz, Beschwerden im Oropharynx, Schmerzen im Oropharynx

[11]Stomatitis umfasst aphthöses Ulkus, Zahnfleischulkus, Mundulzeration, Stomatitis, Zungengeschwür
[12]Gastrointestinalblutung umfasst Analblutung, Anastomosenblutung, Magenblutung, Gastrointestinalblutung, Hämatochezie, Hämorrhoidalblutung, Darmblutung, Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt, Rektalblutung, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich
[13]Gastrointestinale Perforation umfasst Magenperforation, Magengeschwür mit Perforation, gastrointestinale Perforation, Darmperforation, Dickdarmperforation, Rektumperforation, Dünndarmperforation
[14]Pankreasenzyme erhöht umfasst Amylase erhöht, Hyperamylasämie, Hyperlipasämie, Lipase erhöht
[15]Mundschmerzen umfasst Zahnfleischschmerz, Mundschmerzen, Zahnschmerzen
[16]Pankreatitis umfasst Pankreatitis, akute Pankreatitis
[17]Bilirubin insgesamt erhöht umfasst Bilirubin konjugiert erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht, Hyperbilirubinämie, Ikterus, Gelbsucht cholestatisch
[18]Cholezystitis umfasst Cholezystitis, akute Cholezystitis, infektiöse Cholezystitis
[19]Ausschlag umfasst Ausschlag, erythematösen Hautausschlag, makulösen Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz
[20]Muskuloskelettale Beschwerden umfasst Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Nackenschmerzen, Schmerz in einer Extremität
[21]Proteinurie umfasst Albuminurie, Protein im Urin nachweisbar, Proteinurie
[22] Eingeschränkte Wundheilung umfasst verzögerte Heilung, Wunddehiszenz

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Daten der folgenden ausgewählten Nebenwirkungen basieren auf Patienten, die mindestens 1 Dosis (5 mg) Fruquintinib (5 mg einmal täglich für 3 Wochen/1 Woche Pause) in drei randomisierten, placebokontrollierten Studien erhielten (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). Die Richtlinien für die Behandlung dieser Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Hypertonie

Hypertonie wurde bei 47,4 % der Patienten im Fruquintinib-Arm berichtet. Ungefähr die Hälfte dieser Ereignisse trat in den ersten 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Fruquintinib auf. Hypertonie-Ereignisse von Grad ≥ 3 wurden bei 18,4 % der Patienten im Fruquintinib-Arm berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten bei mit Fruquintinib behandelten Patienten betrug 15 Tage (Bereich: 1 Tag bis 7,6 Monate). Drei mit Fruquintinib behandelte Patienten (0,4 %) erfuhren eine hypertensive Krise. Die meisten dieser Ereignisse klangen ab oder lösten sich auf, nachdem eine Dosisunterbrechung oder eine Dosisreduzierung vorgenommen wurde, was bei 3,1 % respektive 3,7 % der Patienten geschah. Bei 0,5 % der Patienten führte Hypertonie zum permanenten Behandlungsabbruch.

Hämorrhagische Ereignisse

Hämorrhagische Ereignisse wurden bei 26,5 % der Patienten im Fruquintinib-Arm und 14,6 % im Placebo-Arm berichtet. Die meisten hämorrhagischen Ereignisse bei mit Fruquintinib behandelten Patienten waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad (hämorrhagische Ereignisse von Grad ≥ 3 traten mit einer Häufigkeit von 2,0 % im Fruquintinib-Arm auf). Bei den mit Fruquintinib behandelten Patienten betrug die mittlere Zeit bis zum Auftreten 23 Tage (Spanne: 1 Tag bis 9,8 Monate). Tödliche hämorrhagische Ereignisse wurden bei 0,5 % der Patienten im Fruquintinib-Arm berichtet. Die Häufigkeit, in der hämorrhagische Ereignisse zum Dosisabbruch führten, lag bei 1,2 %. Die häufigsten hämorrhagischen Reaktionen waren Gastrointestinalblutung (7 %) und Epistaxis (5,6 %). Das am meisten berichtete schwerwiegende hämorrhagische Ereignis war Gastrointestinalblutung, was bei 1,5 % der Patienten im Fruquintinib-Arm berichtet wurde, verglichen mit 0,5 % im Placebo-Arm.

Gastrointestinale (GI) Perforation

Ereignisse gastrointestinaler Perforation wurden bei 1,5 % der Patienten im Fruquintinib-Arm berichtet. Tödliche GI-Perforation wurde bei 0,1 % der Patienten im Fruquintinib-Arm berichtet. Das häufigste Ereignis gastrointestinaler Perforation war Darmperforation (0,8 %). Die Häufigkeit, in der Ereignisse gastrointestinaler Perforation zum Dosisabbruch führten, lag bei 1,0 %.

Proteinurie

Proteinurie wurde bei 32,9 % der Patienten im Fruquintinib-Arm berichtet. Die meisten Proteinurie-Ereignisse bei mit Fruquintinib behandelten Patienten waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad (Proteinurie-Ereignisse von Grad ≥ 3 traten mit einer Häufigkeit von 2,8 % im Fruquintinib-Arm auf). Die mediane Zeit bis zum Auftreten bei mit Fruquintinib behandelten Patienten betrug 28 Tage (Bereich: 6 Tage bis 1,3 Jahre). Die meisten dieser Ereignisse klangen ab oder lösten sich auf, nachdem eine Dosisunterbrechung oder eine Dosisreduzierung vorgenommen wurde. Bei 1,8 % der mit Fruquintinib behandelten Patienten führte Proteinurie zum permanenten Behandlungsabbruch.

Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PPES)

Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom wurde bei 32,7 % der Patienten im Fruquintinib-Arm berichtet. Die Häufigkeit eines PPES von Grad ≥ 3 im Fruquintinib-Arm betrug 8,5 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten bei mit Fruquintinib behandelten Patienten betrug 20 Tage (Bereich: 1 Tag bis 7,4 Monate). Die meisten dieser Ereignisse klangen ab oder lösten sich auf, nachdem eine Dosisunterbrechung oder eine Dosisreduzierung vorgenommen wurde, was bei 6,4 % respektive 6,3 % der Patienten geschah. Bei 0,5 % der Patienten führte PPES zum permanenten Behandlungsabbruch.

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

Ein Fall (0,1 %) von PRES (Grad 4) wurde bei Patienten berichtet, die in klinischen Studien Fruquintinib als Monotherapie erhielten. PRES wurde auch aus den Postmarketing-Erfahrungen berichtet. Alle PRES-Ereignisse lösten sich nach Behandlungsende und Dosisabbruch auf.

Hypothyreose

Hypothyreose wurde bei 31,5 % der Patienten im Fruquintinib-Arm berichtet. Die Häufigkeit einer Schilddrüsenfehlfunktion von Grad ≥ 3 im Fruquintinib-Arm war gering (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten bei mit Fruquintinib behandelten Patienten betrug 56 Tage (Bereich: 18 Tage bis 1,4 Jahre). Keines der Ereignisse führte zu einer Dosisreduktion oder einem Dosisabbruch.

Infektionen

Infektionen wurden bei 23,4 % der Patienten im Fruquintinib-Arm und bei 13,3 % der Patienten im Placebo-Arm berichtet. Die meisten Infektionsereignisse bei mit Fruquintinib behandelten Patienten waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad (Infektionsereignisse von Grad ≥ 3 traten bei 6 % der Patienten im Fruquintinib-Arm auf). Schwerwiegende Infektionen wurden bei 4,1 % der Patienten und tödliche Infektionsereignisse wurden bei 1,0 % der Patienten im Fruquintinib-Arm berichtet. Die Häufigkeit von Infektionen, die zu einem Dosisabbruch führten, betrug 0,9 %. Die häufigste Infektionsreaktion war Infektion der oberen Atemwege (5,0 %). Die am häufigste berichtete schwerwiegende Infektion war Pneumonie (1,4 %).

Anomale Leberfunktionstests

Anomale Leberfunktionstests wurden bei 36,4 % der Patienten mit Fruquintinib-Arm und bei 23,5 % der Patienten im Placebo-Arm berichtet. Die meisten Leber- und Gallenerkrankungen bei mit Fruquintinib behandelten Patienten waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad (anomale Leberfunktionstests von Grad ≥ 3 traten mit einer Häufigkeit von 8,8 % im Fruquintinib-Arm auf). Die häufigsten Ereignisse im Zusammenhang mit anomalen Leberfunktionstests waren Erhöhung der AST (18,1 %), Erhöhung des Gesamtbilirubins (18,3 %) und Erhöhung der ALT (15,5 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten bei mit Fruquintinib behandelten Patienten betrug 28 Tage (Bereich: 4 Tage bis 12 Monate). Schwerwiegende anomale Leberfunktionstests wurden bei 2,3 % der Patienten im Fruquintinib-Arm und tödliche anomale Leberfunktionstests wurden bei 0,3 % der Patienten im Fruquintinib-Arm berichtet. Anomale Leberfunktionstests führten bei 4,6 % bzw. 2,0 % der Patienten zu einer Dosisunterbrechung oder zu einer Dosisreduzierung und bei 1,5 % zum permanenten Behandlungsabbruch.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchste in klinischen Studien untersuchte Dosis Fruquintinib betrug 6 mg pro Tag.
Die Auswirkungen einer Überdosierung von Fruquintinib sind nicht bekannt und es gibt kein bekanntes Gegenmittel für eine Überdosierung von Fruquintinib. Im Fall einer Überdosierung wird die Behandlung mit Fruquintinib unterbrochen, allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet und bis zur klinischen Stabilisierung beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor(VEGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EK04

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Fruquintinib ist ein selektiver Tyrosinkinase-Inhibitor von VEGFR-1, -2, und -3 mit Antitumor-Wirkungen, die sich aus der Unterdrückung der Tumor-Angiogenese ergeben.

Herz-Elektrophysiologie

Bei der empfohlenen Dosierung von Fruquintinib wurde keine Verlängerung des herzfrequenzkorrigierten QT(QTc)-Intervalls (> 10 Millisekunden) beobachtet. Eine Konzentrations-QT-Analyse (n = 205) zeigte keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Plasmakonzentrationen von Fruquintinib und Veränderungen des QTc-Intervalls ausgehend vom Ausgangswert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib plus beste unterstützende Versorgung (best supportive care, BSC) wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie der Phase III (FRESCO-2) bei Patienten mit mCRC beurteilt, die zuvor mit, aber nicht ausschließlich, Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierten Chemotherapien behandelt worden waren. Die klinische Wirksamkeit von Fruquintinib in der Studie FRESCO-2 wird nachfolgend beschrieben.

Studie FRESCO-2

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib wurde in einer globalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie der Phase III (FRESCO-2) bei 691 Patienten mit mCRC bewertet, die zuvor mit zugelassenen Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, und Irinotecan-basierten Chemotherapien, einer biologischen anti-VEGF-Therapie, einer anti-EGFR-Therapie, bei RAS-Wild-Typ behandelt worden waren, und bei denen eine Progression erfolgte oder die eine Intoleranz gegenüber Trifluridin/Tipiracil und/oder Regorafenib hatten. Patienten wurden als intolerant gegenüber Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib eingestuft, wenn sie mindestens 1 Dosis eineder Substanzen erhalten hatten und die Behandlung aus anderen Gründen als der Krankheitsprogression abgebrochen wurde. Patienten mit MSI-H- oder dMMR-Tumoren wurden zuvor mit Immun-Checkpoint-Hemmern behandelt, und Patienten mit mutierten BRAF-V600E-Tumoren wurden zuvor mit einem BRAF-Hemmer behandelt, sofern dieser zugelassen und in der entsprechenden Region oder dem Land der betroffenen Patienten verfügbar war. Die Randomisierung wurde nach früherer Therapie (Trifluridin/Tipiracil vs. Regorafenib vs. Trifluridin/Tipiracil zusammen mit Regorafenib), RAS-Status (Wild-Typ vs. Mutante), und Dauer der metastasierenden Erkrankung (≤ 18 Monate vs. > 18 Monate) stratifiziert.
Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus ≥ 2, linksventrikulärer Ejektionsfraktion ≤ 50 %, systolischem Blutdruck > 140 mm Hg oder diastolischem Blutdruck > 90 mm Hg, Urinprotein ≥ 1 g/24 h oder einem Körpergewicht < 40 kg wurden ausgeschlossen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival* [PFS], vom Prüfarzt nach den *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* [RECIST], Version 1.1, beurteilt), und andere unterstützende sekundäre Endpunkte umfassten die Krankheitskontrollrate.

Insgesamt 691 Patienten wurden randomisiert (2:1), um einmal täglich oral Fruquintinib 5 mg plus BSC (n = 461) oder einmal täglich oral Placebo plus BSC (n = 230) zu erhalten (hiernach als Fruquintinib respektive Placebo bezeichnet). Der 28-tägige Behandlungszyklus bestand aus 21 Behandlungstagen, gefolgt von 7 Tagen Pause.

Das mediane Alter der 691 randomisierten Patienten betrug 64 Jahre (Bereich: 25 bis 86), wobei 47 % ≥ 65 Jahre alt waren. 55,7 % der Patienten waren männlich, 80,9 % waren Weiße, und der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status lag bei 0 (43,1 %) oder 1 (56,9 %). Ein Tumor-RAS-Wild-Typ wurde beim Studieneintritt bei 36,9 % der Patienten berichtet. Die mediane Dauer der metastasierenden Erkrankung lag bei 39 Monaten (Bereich: 6 Monate bis 16,1 Jahre). Die mediane Anzahl früherer Therapielinien für metastasierende Erkrankung war 4 (Bereich: 2 bis 16).

Zusätzlich zur Behandlung mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie erhielten 96,4 % der Patienten frühere anti-VEGF-Therapie, 38,8 % erhielten frühere anti-EGFR-Therapie, 52,2 % erhielten Trifluridin/Tipiracil, 8,4 % erhielten Regorafenib, 39,4 % erhielten Trifluridin/Tipiracil zusammen mit Regorafenib, 4,6 % erhielten Immuntherapie und 2,3 % erhielten BRAF-Hemmer.

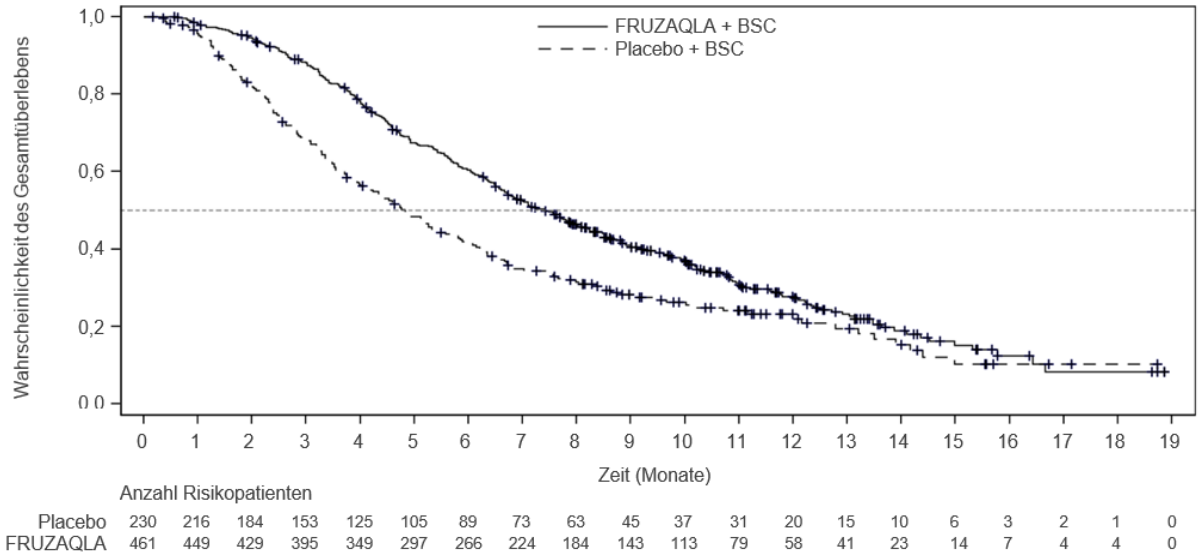
In FRESCO-2 resultierte der Zusatz von Fruquintinib zur BSC in einer statistisch signifikanten Verbesserung des OS und PFS im Vergleich zu Placebo plus BSC (siehe Tabelle 4, Abbildung 1).

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie FRESCO-2

Endpunkt	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
OS		
Median in Monaten (95 %-KI)	7,4 (6,7, 8,2)	4,8 (4.0, 5,8)
Hazard Ratio[1] (95 %-KI)	0,66 (0,55, 0,80)	
p-Wert[2]	< 0,001	
PFS[3]		
Median in Monaten (95 %-KI)	3,7 (3,5, 3,8)	1,8 (1.8, 1,9)
Hazard Ratio[1] (95 %-KI)	0,32 (0,27 bis 0,39)	
p-Wert[2]	< 0,001	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; n = Anzahl Patienten; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progressionsfreies Überleben
Das mediane OS und PFS wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet.
[1]Die HR und ihr 95%-KI wurden unter Verwendung des stratifizierten proportionalen Hazard-Modells von Cox geschätzt (unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren), in dem der Behandlungsarm die einzige Kovariate im Modell ist.
[2]p-Wert (2-seitig) wurde unter Verwendung des stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet, um die Stratifizierungsfaktoren zu berücksichtigen.
[3]Durch den Prüfarzt beurteilt unter Verwendung von RECIST, Version 1.1

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie FRESCO-2



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für FRUZAQLA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zum metastasierenden kolorektalen Karzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung von Fruquintinib betrug die mediane Zeit zur Erreichung der maximalen Fruquintinib-Plasmakonzentration (T_{max}) ungefähr 2 Stunden. Ca. 24 Stunden nach der Verabreichung des Arzneimittels zeigte Fruquintinib eine zweite Resorptionsspitze. Nach wiederholter einmal täglicher Dosisgabe erhöhte sich die Fruquintinib-Exposition (C_{max} und AUC_{0-24h}) in dosisproportionaler Weise über den Dosisbereich von 1 bis 6 mg (0,2- bis 1,2-mal der empfohlenen Dosierung). Nach Verabreichung von Fruquintinib 5 mg einmal täglich während 21 Tagen mit 7 Tagen Pause in jedem 28-tägigen Zyklus an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wurde der Steady-State von Fruquintinib nach 14 Tagen erreicht und die mittlere Ansammlung basierend auf AUC_{0-24h} betrug das 4-Fache relativ zu einer Einzeldosis. Bei der empfohlenen Dosis von 5 mg Fruquintinib betrug das geometrische Mittel (% CV) von C_{max} und AUC_{0-24h} für Fruquintinib im Steady-State 300 ng/ml (28 %) respektive 5 880 ng*h/ml (29 %).

Auswirkung von Nahrung

Im Vergleich zum Nüchternzustand hatte eine fettreiche Mahlzeit keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Fruquintinib in gesunden Probanden. Fruquintinib kann mit oder ohne Nahrungsaufnahme verabreicht werden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Fruquintinib beträgt ungefähr 48,5 l. Die Plasma-Proteinbindung von Fruquintinib *in vitro* beträgt ungefähr 95 %, und die Substanz ist überwiegend an humanes Serumalbumin gebunden.

Biotransformation

Fruquintinib wird von mehreren Enzymen metabolisiert, einschließlich CYP450 (CYP3A- und CYP2C-Unterfamilien) und nicht-CYP450-Enzymsysteme. Der *In-vivo*-Metabolismus und die Studie zur Stoffmassenbilanz von [14C]-markiertem Fruquintinib zeigten, dass Fruquintinib hauptsächlich in unveränderter Form im humanen Plasma vorkommt und für ungefähr 72 % der Gesamtexposition im Plasma verantwortlich ist. Der CYP3A4-vermittelte N-Demethyl-Metabolit von Fruquintinib ist für ungefähr 17 % der Gesamtexposition im Plasma verantwortlich. Andere Stoffwechselwege umfassen multi-lokale Mono-Oxidation, O-Demethylierung, N-Demethylierung, O-Dechinazolin-Ring, und Amid-Hydrolyse. Die Phase-II-Metaboliten sind hauptsächlich Glucuronsäure- und Schwefelsäure-Konjugate der Produkte der Phase I.

In-vitro-Studien

Cytochrom-P450-Enzyme
CYP3A4 war das wichtigste Enzym unter den CYP-Isoformen, die am Metabolismus von Fruquintinib beteiligt waren, mit geringen Beiträgen von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19.
Bei therapeutisch relevanten Konzentrationen ist Fruquintinib kein Hemmer von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A oder ein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP3A.

Transportsysteme
Fruquintinib ist kein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp), organischem Anion-Transportprotein (OATP)1B1 oder OATP1B3. Fruquintinib hemmte in vitro dosisabhängig das P-Glykoprotein (P gp) und das Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP) und zeigte eine pH-abhängige Löslichkeit in Wasser. Bei therapeutisch relevanten Konzentrationen ist Fruquintinib kein Hemmer von OATP1B1, OATP1B3, organischem Anion-Transporter (OAT)1, OAT3, organischem Kation-Transporter (OCT)2, „multidrug and toxin extrusion protein" (MATE)1 oder MATE2-K.

Elimination

Die scheinbare Clearance (CL/F) von Fruquintinib beträgt 14,8 ml/min im Steady-State nach einmal täglicher Dosisgabe bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Fruquintinib beträgt ungefähr 42 Stunden.

Nach Verabreichung einer einfachen radioaktiv markierten 5-mg-Dosis Fruquintinib an gesunde Probanden wurden ungefähr 60 % der Dosis im Urin wiedergewonnen (0,5 % der Dosis als unverändertes Fruquintinib) und 30 % der Dosis im Stuhl (5 % der Dosis als unverändertes Fruquintinib).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf pharmakokinetischen Populationsanalysen hatte eine leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCL] 30 bis 89 ml/min) keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Fruquintinib. In einer Studie zur Pharmakokinetik waren die $AUC_{0\text{-}inf}$ und die C_{max} von ungebundenem Fruquintinib bei Patienten mit mäßiger (CrCL 30 – 59 ml/min, N = 8) oder schwerer (CrCL 15 – 29 ml/min, N = 8) Nierenfunktionsstörung vergleichbar mit denen von Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCL ≥ 90 ml/min, N = 8).

Leberfunktionsstörung

Basierend auf pharmakokinetischen Populationsanalysen wurden bei Patienten mit normaler Leberfunktion und bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin ≤ ONG mit AST größer als ONG oder Gesamtbilirubin > 1- bis 1,5-mal ONG mit jedem AST) keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Fruquintinib beobachtet. Basierend auf einer dedizierten pharmakokinetischen Studie zu Leberfunktionsstörungen wurden bei Probanden mit mäßiger (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion nach Verabreichung einer einzelnen oralen Dosis von 2 mg Fruquintinib keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der Dosis-normalisierten AUC von Fruquintinib beobachtet.

Alter, Körpergewicht, Geschlecht oder Ethnie

Pharmakokinetischen Populationsanalysen zeigten, dass Alter (18 bis 82 Jahre), Körpergewicht (48 bis 108 kg), Geschlecht oder Ethnie keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Fruquintinib hatten.

Kinder und Jugendliche

Bei Patienten unter 18 Jahren wurden keine pharmakokinetischen Studien zu Fruquintinib durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur wiederholten Gabe und zur Reproduktionstoxizität wurde Toxizität bei durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von Fruquintinib unterhalb der erwarteten menschlichen therapeutischen Konzentrationen beobachtet.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Tierstudien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden die hauptsächlichen Zielorganauswirkungen im Verdauungstrakt, hepatobiliären System, Immunsystem, Skelettsystem (Femur und Zähne), Nieren, hämatopoetischen System und den Nebennieren festgestellt, und sie scheinen mit der Pharmakologie der VEGFR-Inhibition und/oder der Unterbrechung des VEGF-Signalwegs zusammenzuhängen. Mit Ausnahme des Skelettsystems (gebrochene/verlorene Zähne) waren alle Beobachtungen nach 4 Wochen ohne Behandlung reversibel.

Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Bei einer Studie zur Fruchtbarkeit und der frühen embryonalen Entwicklung von Ratten waren die die männliche und weibliche Fortpflanzung beschreibenden Indizes bei Expositionen, die dem 3,2- respektive dem 0,8-Fachen der menschlichen AUC entsprachen, vermindert. In derselben Studie wurden dosisabhängige Zunahmen von Präimplantationsverlusten beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Bei einer embryo-fetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden bei subklinischen Expositionsspiegeln und ohne ausgeprägte maternale Toxizität embryotoxische und teratogene Wirkungen beobachtet, darunter fetal externe, viszerale und skelettale Missbildungen. Missbildungen betrafen primär den Kopf, Schwanz, die Zunge, Blutgefäße, das Herz, den Thymus und das sich entwickelnde Skelett (besonders die Wirbelsäule).

Genotoxizität

In *In-vitro-* und *In-vivo*-Studien wurden keine Hinweise auf Genotoxizität beobachtet.

Karzinogenese

Es wurden keine Studien mit Fruquintinib zur Karzinogenität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Maisstärke
Mikrokristalline Zellulose (E460)
Talkum (E553b)

Kapselhülle (nur 1 mg Hartkapseln)

Gelatine
Titandioxid (E171)
Tartrazin (E102)
Gelborange S (E110)

Kapselhülle (nur 5 mg Hartkapseln)

Gelatine
Titandioxid (E171)
Allurarot AC (E129)
Brillantblau FCF (E133)

Druckfarbe

Schellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroxid
Eisen(II, III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP) und einer Trockenmittelpatrone aus HDPE mit Silikagel. Das Trockenmittel muss in der Flasche verbleiben.

Jede Flasche enthält 21 Hartkapseln. Jede Flasche ist in einem Umkarton verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juni 2024

10. STAND DER INFORMATION

09.2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Telefon: +49 (0)800 825 3325
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

Artikelnummer 1107103954