

**FRUZAQLA®**  
**FRUQUINTINIB 1 mg y 5 mg**  
**Cápsulas**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria China/Suiza

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada cápsula de 1 mg contiene:

Fruquintinib: 1 mg

Excipientes: almidón de maíz, celulosa microcristalina y talco

Cubierta: FD&C Yellow No. 5 (tartrazina), FD&C Yellow No. 6 (amarillo ocaso FCF), gelatina y dióxido de titanio.

Cada cápsula de 5 mg contiene:

Fruquintinib: 5 mg

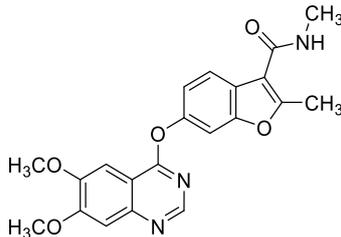
Excipientes: almidón de maíz, celulosa microcristalina y talco

Cubierta: FD&C Blue No. 1 (azul brillante FCF), FD&C Red No. 40 (rojo allura AC), gelatina y dióxido de titanio.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Código ATC L01EK04

El fruquintinib es un inhibidor de la cinasa con el nombre químico 6-[(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)oxi]-N,2-dimetil-1-benzofurano-3-carboxamida. Su fórmula molecular es C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, que corresponde a un peso molecular de 393,39 g/mol. El fruquintinib tiene la siguiente estructura química:



El fruquintinib es un polvo de color blanco a blanquecino con una constante de disociación (pK<sub>a</sub>) de 2,78. La solubilidad acuosa de fruquintinib depende del pH con una solubilidad de 0,9 µg/mL a pH 6,8 que aumenta en condiciones ácidas a 129,9 µg/mL a pH 1.

Las cápsulas de FRUZAQLA (fruquintinib) para administración oral contienen 1 mg o 5 mg de fruquintinib. Los ingredientes inactivos son el almidón de maíz, la celulosa microcristalina y el talco. La cubierta de la cápsula de 1 mg contiene FD&C Yellow No. 5 (tartrazina), FD&C Yellow No. 6 (amarillo ocaso FCF), gelatina y dióxido de titanio. La cubierta de la cápsula de 5 mg contiene FD&C Blue No. 1 (azul brillante FCF), FD&C Red No. 40 (rojo allura AC), gelatina y dióxido de titanio. La tinta de impresión para cápsulas de 1 mg y 5 mg contiene butanol, alcohol deshidratado, óxido ferrosoférico, alcohol isopropílico, hidróxido de potasio, propilenglicol, agua purificada, goma laca y solución de amoníaco fuerte.

**INDICACIONES**

FRUZAQLA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que han sido tratados previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia anti-VEGF y, si el RAS es de tipo salvaje (wild type) y medicamento apropiado, una terapia anti-EGFR.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Mecanismo de acción

Fruquintinib es una molécula pequeña inhibidora de la quinasa de los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR)-1, -2 y -3 con valores de IC50 de 33, 35 y 0,5 nM, respectivamente. Los estudios in vitro mostraron que fruquintinib inhibió la proliferación de células endoteliales mediada por VEGF y la formación de vasos. Los estudios in vitro e in vivo mostraron que fruquintinib inhibió la fosforilación del VEGFR-2 inducida por VEGF. Los estudios in vivo mostraron que fruquintinib inhibió el crecimiento tumoral en un modelo de ratón de xenoinjerto tumoral de cáncer de colon.

#### Farmacodinamia

Se desconocen las relaciones exposición-respuesta a fruquintinib y la evolución temporal de la respuesta farmacodinámica.

#### Electrofisiología cardíaca

No se observó un aumento medio en el intervalo QTc >20 milisegundos (ms) con la dosis recomendada aprobada.

### **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

La concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) media geométrica en estado estacionario de fruquintinib (% de coeficiente de variación [CV]) es de 300 ng/ml (28%) y el área bajo la curva de concentración-tiempo para el intervalo de dosificación ( $AUC_{0-24h}$ ) es de 5880 ng·h/ml (29%) a la dosis recomendada. La  $C_{m\acute{a}x}$  de fruquintinib y el  $AUC_{0-24h}$  son proporcionales a la dosis en todo el rango de dosis de 1 a 6 mg (0,2 a 1,2 veces la dosis recomendada). El estado estacionario de fruquintinib se alcanza después de 14 días con una acumulación media de  $AUC_{0-24h}$  de 4 veces.

#### Absorción

La mediana (mín. y máx.) del tiempo de fruquintinib hasta la  $C_{m\acute{a}x}$  es de aproximadamente 2 horas (0, 26 horas).

#### *Efecto de los alimentos*

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de fruquintinib después de la administración de una comida rica en grasas (800 a 1000 calorías, 50% de grasa).

#### Distribución

El volumen aparente medio (DE) de distribución de fruquintinib es de aproximadamente  $46 \pm 13$  L. La unión a proteínas plasmáticas de fruquintinib es de aproximadamente el 95%.

#### Eliminación

La vida media de eliminación (DE) de fruquintinib es de aproximadamente  $42 \pm 11$  horas y el clearance aparente es de  $14,8 \pm 4,4$  ml/min.

#### *Metabolismo*

El fruquintinib se elimina principalmente por el metabolismo del CYP450 y del no-CYP450 (es decir, la sulfatación y la glucuronidación). El CYP3A y, en menor medida, el CYP2C8, el CYP2C9 y el CYP2C19 son las enzimas CYP450 implicadas en el metabolismo del fruquintinib.

#### *Excreción*

Después de la administración oral de una dosis de 5 mg de fruquintinib radiomarcado, aproximadamente el 60% de la dosis se recuperó en la orina (0,5% sin cambios) y el 30% de la dosis se recuperó en las heces (5% sin cambios).

#### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de fruquintinib en función de la edad (18 a 82 años), el sexo, la raza (asiáticos, negros y blancos), el origen étnico (hispanos/latinos vs. no-hispanos/latinos), el peso corporal (48 a 108 kg), la insuficiencia renal leve a moderada (CrCL 30 a 89 ml/min), la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total menor o igual al LSN con AST mayor que el LSN o bilirrubina total mayor que 1 a 1,5 veces el LSN con LSN con LSN cualquier AST).

Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total superior a 1,5 veces el LSN y cualquier AST) sobre la farmacocinética de fruquintinib.

#### Estudios de interacción de fármacos

#### *Estudios clínicos y enfoques basados en modelos*

Inductores potentes del CYP3A: La  $C_{m\acute{a}x}$  de fruquintinib disminuyó en un 12% y el  $AUC_{inf}$  en un 65% tras el uso concomitante con rifampicina (potente inductor del CYP3A).

Inductores moderados del CYP3A: Se prevé que la  $C_{m\acute{a}x}$  de fruquintinib disminuya en un 4% y el  $AUC_{inf}$  en un 32% tras el uso concomitante con efavirenz (inductor moderado del CYP3A).

Otros fármacos: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de fruquintinib cuando se utilizó concomitantemente con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A) o rabeprazol (inhibidor de la bomba de protones; agente reductor del ácido gástrico).

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de los siguientes fármacos cuando se utilizaron concomitantemente con fruquintinib: dabigatrán etexilato (sustrato P-gp) o rosuvastatina (sustrato BCRP).

#### *Estudios in vitro*

Enzimas del citocromo P450: El fruquintinib no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A, ni un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP3A.

Sistemas transportadores: El fruquintinib no es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp), del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1 o OATP1B3. El fruquintinib no es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, transportador de cationes orgánicos (OCT)2, proteína de extrusión de toxinas y multifármacos (MATE)1 o MATE2-K.

## **DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con fruquintinib.

El fruquintinib no fue mutagénico en el ensayo in vitro de mutación inversa bacteriana (Ames) ni clastogénico en el ensayo in vitro de aberración cromosómica del ovario del hámster chino. El fruquintinib no fue genotóxico en los ensayos in vivo de micronúcleos de rata ni en los ensayos de cometas alcalinos.

### Toxicología y/o Farmacología Animal

En estudios de toxicidad por dosis repetidas en ratas, la administración oral diaria de fruquintinib a dosis  $\geq 0,6$  mg/kg (aproximadamente 1,2 veces la dosis clínica recomendada de 5 mg según la BSA) dio lugar a la rotura o pérdida de dientes.

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **Cáncer colorrectal metastásico**

#### Estudio FRESCO-2

La eficacia de FRUZAQLA se evaluó en FRESCO-2 (NCT04322539), un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 691 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que presentaron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento previo con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia biológica anti-VEGF, si es de tipo RAS salvaje, una terapia biológica anti-EGFR y trifluridina/tipiracilo, regorafenib, o ambas. Los pacientes con ECOG PS  $\geq 2$ , fracción ventricular izquierda  $\leq 50\%$ , presión arterial sistólica  $>140$  mm Hg o presión arterial diastólica  $>90$  mm Hg, proteína en orina  $\geq 1$  g/24 h o metástasis cerebrales no tratadas, no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó según el uso previo de trifluridina/tipiracilo o regorafenib (trifluridina/tipiracilo vs. regorafenib vs. trifluridina/tipiracilo y regorafenib), el estado del RAS (tipo salvaje vs mutado) y la duración de la enfermedad metastásica ( $\leq 18$  vs. 18 meses).

Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir FRUZAQLA 5 mg por vía oral una vez al día (N = 461) durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días más BSC (mejor tratamiento de soporte) o placebo (N = 230) más BSC. Los pacientes recibieron FRUZAQLA o placebo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El criterio de valoración primario de eficacia fue la supervivencia global (SG) y el criterio de valoración secundario de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) determinada por los investigadores según RECIST v1.1.

Las características de la población de estudio fueron la mediana de edad de 64 años (rango: 25 a 86), con 47 %  $\geq 65$  años de edad; 56 % hombres; 81 % blancos, 9 % asiáticos, 2,9 % negros o afroamericanos y 0,7 % nativos de Hawái o islas del Pacífico; 43 % tenían un ECOG PS de 0 y 57 % tenían un ECOG PS de 1, y 63 % tenían tumores con mutación RAS. El 18% de los

pacientes se enrolaron en América del Norte, el 72% en Europa y el 10% en la región de Asia Pacífico (Japón y Australia).

Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con fluoropirimidina, oxaliplatino y quimioterapia a base de irinotecán; El 96 % recibió tratamiento anti-VEGF previo, el 39 % recibió tratamiento anti-EGFR previo, el 91 % recibió trifluridina/tipiracilo, el 48 % recibió regorafenib y el 39 % recibió trifluridina/tipiracilo y regorafenib.

La adición de FRUZAQLA a la BSC produjo una mejoría estadísticamente significativa de la SG y la SLP en comparación con placebo más BSC (ver Tabla 1, Figura 1).

#### Estudio FRESCO

La eficacia de FRUZAQLA se evaluó en FRESCO (NCT02314819), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en China en el que participaron 416 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que presentaron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento previo con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecán. Los pacientes mayores de 75 años, estado funcional (PS)  $\geq 2$  del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 50\%$ , presión arterial sistólica  $>140$  mm Hg o presión arterial diastólica  $>90$  mm Hg, proteína en orina  $\geq 1$  g/24 h o metástasis cerebrales, no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó según el uso previo de inhibidores de VEGF (sí vs. no) y el *estado -de K RAS* (tipo salvaje vs. mutante).

Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir FRUZAQLA 5 mg por vía oral una vez al día (N = 278) durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días- más BSC o placebo (N = 138) más BSC. Los pacientes recibieron FRUZAQLA o placebo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. del criterio de valoración primario de eficacia fue la SG y el criterio de valoración adicional de eficacia fue la SLP determinada por los investigadores según RECIST v1.1.

Las características de la población estudiada fueron la mediana de edad de 56 años (rango: 23 a 75), con 19 %  $\geq 65$  años de edad; 61 % hombres; 100 % asiáticos; 27 % tenían un ECOG PS de 0 y 73 % tenían un ECOG PS de 1 (73 %) y 44 % tenían *tumores con mutación- KRAS*.

Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; el 30 % de los pacientes recibió terapia anti-VEGF previa y el 14 % recibió terapia anti-EGFR previa.

La adición de FRUZAQLA a la BSC produjo una mejoría estadísticamente significativa de la SG en comparación con placebo más BSC (ver Tabla 1, Figura 2).

**Tabla 1: Resultados de eficacia de los estudios FRESCO-2 y FRESCO**

	FRESCO-2		FRESCO	
<b>Extremo</b>	<b>FRUZAQLA + BSC N=461</b>	<b>Placebo + BSC N=230</b>	<b>FRUZAQLA + BSC N=278</b>	<b>Placebo + BSC N=138</b>
<b>SG</b>				
Número de pacientes con evento (%)	317 (69%)	173 (75%)	188 (68%)	109 (79%)
Mediana en meses (IC del 95%)	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)	9.3 (8.2, 10.5)	6.6 (5.9, 8.1)
Hazard Ratioa (IC del 95%)	0.66 (0.55, 0.80)		0.65 (0.51, 0.83)	
Valor $P^b$	<0,001		<0,001	
<b>SSP</b>				
Número de pacientes con evento (%)	392 (85%)	213 (93%)	235 (85%)	125 (91%)
Mediana en meses (IC del 95%)	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)	3.7 (3.7,4.6)	1.8 (1.8, 1.8)
Hazard Ratioa (IC del 95%)	0.32 (0.27, 0.39)		0.26 (0.21, 0.34)	
Valor $P^{bc}$	<0,001		-	

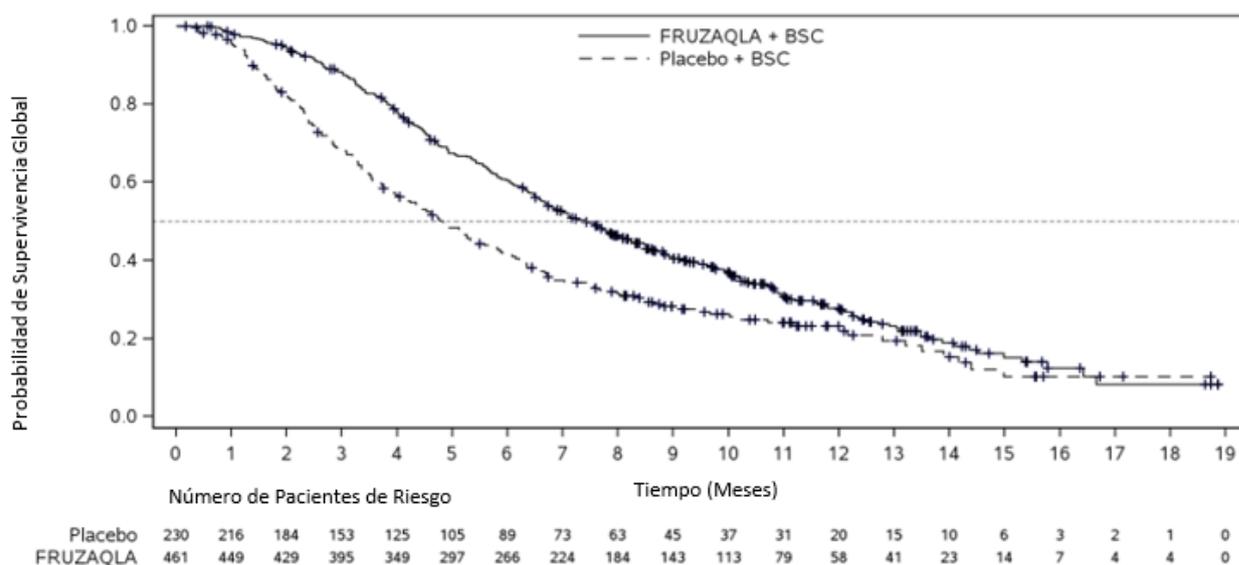
Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes; SG=supervivencia global; SSP = supervivencia sin progresión

<sup>a</sup> El cociente de riesgo y su IC del 95% se estimaron mediante un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

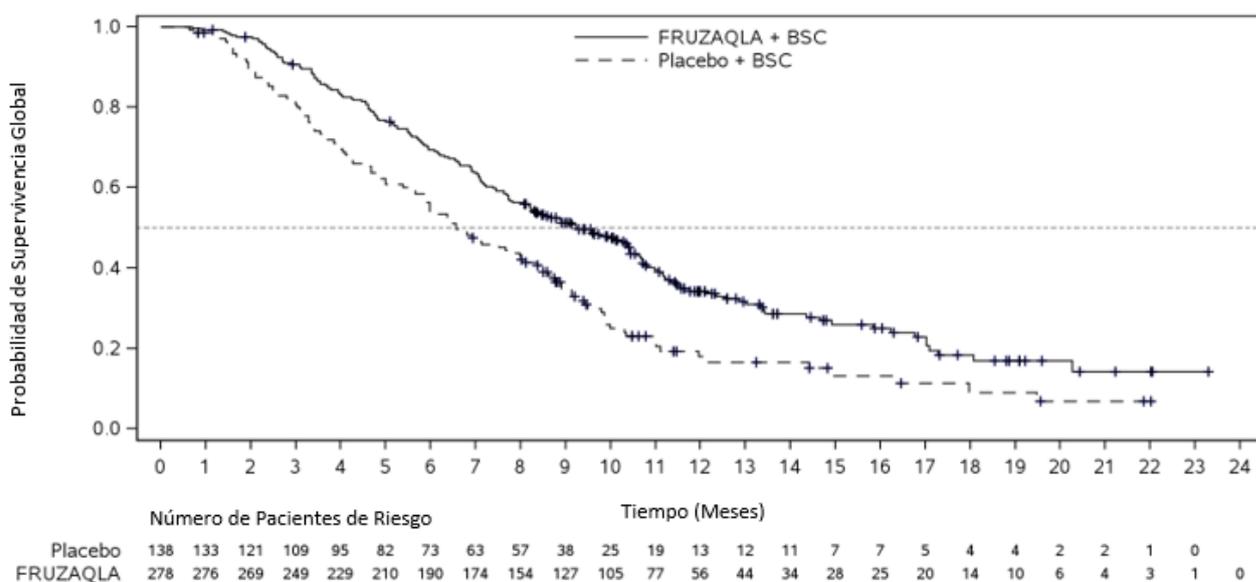
<sup>b</sup> El valor  $P$  (2 caras) se calculó mediante una prueba de rango logarítmico estratificado.

<sup>c</sup> El valor  $P$  para el análisis de SSP en FRESCO no se incluyó debido a la falta de ajuste de multiplicidad para este análisis.

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



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



## POSOLÓGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Posología recomendada

La dosis recomendada de FRUZAQLA es de 5 mg por vía oral una vez al día durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días- hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Tome FRUZAQLA con o sin alimentos (*ver "Propiedades Farmacológicas"*) aproximadamente a la misma hora todos los días.

Trague la cápsula de FRUZAQLA entera.

Tome la dosis olvidada si han pasado menos de 12 horas desde la dosis programada que olvidó. No tome dos dosis el mismo día para compensar una dosis olvidada.

No tome una dosis adicional si se producen vómitos después de tomar FRUZAQLA, pero continúe con la siguiente dosis programada.

### Modificaciones de dosis para reacciones adversas

Las reducciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas se indican en la Tabla 2.

**Tabla 2: Reducciones de dosis recomendadas para FRUZAQLA**

Nivel de dosis	[DOSIS DE FRUZAQLA]
Reducción de la primera dosis	4 mg por vía oral una vez al día
Reducción de la segunda dosis	3 mg por vía oral una vez al día

Suspender permanentemente FRUZAQLA en pacientes que no puedan tolerar 3 mg por vía oral una vez al día.

Las modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 3.

**Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para FRUZAQLA**

Reacción adversa	Gravedad <sup>1</sup>	FRUZAQLA Modificación de la dosis
Hipertensión ( <i>ver "Advertencias y precauciones"</i> )	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender FRUZAQLA para la hipertensión de grado 3 que persiste a pesar de la terapia antihipertensiva óptima.</li> <li>Si la hipertensión se resuelve por completo o se recupera al grado 1, reanudar con el siguiente nivel de dosis más bajo.</li> </ul>
	Grado 4	Suspenda permanentemente FRUZAQLA.
Eventos hemorrágicos ( <i>ver "Advertencias y precauciones"</i> )	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda FRUZAQLA hasta que la hemorragia se resuelva por completo o se recupere al grado 1.</li> <li>Reanude en el siguiente nivel de dosis más bajo.</li> </ul>
	Grado 3 o Grado 4	Suspenda permanentemente FRUZAQLA.
Hepatotoxicidad ( <i>ver "Advertencias y precauciones"</i> )	Alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) mayor de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) con bilirrubina total menor o igual a 2 veces el LSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender FRUZAQLA y monitorizar la AST/ALT y la bilirrubina total hasta que se resuelva al grado 1 o al valor basal.</li> <li>Reanude en el siguiente nivel de dosis más bajo.</li> </ul>
	ALT o AST mayor de 3 veces el LSN con bilirrubina total concurrente mayor de 2 veces el LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Suspenda permanentemente FRUZAQLA.
	AST o ALT mayor de 20 veces el LSN o bilirrubina mayor de 10 veces el LSN	Suspenda permanentemente FRUZAQLA.

Reacción adversa	Gravedad <sup>1</sup>	FRUZAQLA Modificación de la dosis
Proteinuria (ver "Advertencias y precauciones")	2 gramos o más de proteinuria en 24 horas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda FRUZAQLA hasta que la proteinuria se resuelva por completo o sea &lt;1 gramo/24 horas.</li> <li>Una vez recuperado, reanude con el siguiente nivel de dosis más bajo.</li> </ul> Suspenda permanentemente FRUZAQLA para el síndrome nefrótico o si la proteinuria no se recupera a <1 gramo/24 horas.
Eritrodisestesia palmoplantar (EPP) (ver "Advertencias y precauciones")	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda FRUZAQLA e iniciar un tratamiento de apoyo.</li> <li>Si la toxicidad se resuelve completamente o se recupera a Grado 1, reanudar con el mismo nivel de dosis.</li> </ul>
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda FRUZAQLA e iniciar un tratamiento de apoyo.</li> <li>Si la toxicidad se resuelve completamente o se recupera a Grado 1, reanudar con el siguiente nivel de dosis más bajo.</li> </ul>
Otras reacciones adversas (ver "Reacciones adversas")	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda FRUZAQLA.</li> <li>Si la toxicidad se resuelve completamente o se recupera a Grado 1, reanudar con el siguiente nivel de dosis más bajo.</li> </ul>
	Grado 4	Suspenda FRUZAQLA. Considere la posibilidad de reanudar FRUZAQLA al siguiente nivel de dosis más bajo solo si la toxicidad no pone- en peligro la vida y se resuelve completamente o se recupera a Grado 1 y el beneficio potencial supera los riesgos.

<sup>1</sup> Gravedad según la definición del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0.

## CONTRAINDICACIONES

No se han descrito hasta el momento.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Hipertensión

FRUZAQLA puede causar hipertensión. La hipertensión arterial se presentó en 450 de 911 (49%) pacientes con CCRm tratados con FRUZAQLA, incluyendo eventos de grado 3-4 en el 19% y crisis hipertensiva en tres pacientes (0,3%). La mediana de tiempo hasta la primera aparición de la hipertensión fue de 14 días desde la primera dosis de FRUZAQLA.

No inicie FRUZAQLA a menos que la presión arterial esté adecuadamente controlada. Controle la presión arterial semanalmente el primer mes, al menos una vez al mes a partir de entonces y según lo indique clínicamente. Iniciar o ajustar-la terapia antihipertensiva según corresponda. Suspenda, reducir la dosis o suspender permanentemente el uso de FRUZAQLA en función de la gravedad de la hipertensión (ver "Posología y Modo de Administración").

### Eventos hemorrágicos

FRUZAQLA puede causar eventos hemorrágicos graves, que pueden ser fatales. En 911 pacientes con CCRm tratados con FRUZAQLA, el 6 % de los pacientes experimentaron una hemorragia gastrointestinal, incluidos 13 pacientes (1 %) con un evento de grado  $\geq 3$  y 2 pacientes con hemorragias mortales.

Suspender permanentemente FRUZAQLA en pacientes con hemorragia grave o potencialmente mortal. Monitorizar los niveles del Índice Internacional Normalizado (INR) en pacientes que reciben anticoagulantes (*ver "Posología y Modo de Administración"*).

### **Infecciones**

FRUZAQLA puede causar un mayor riesgo de infecciones, incluidas infecciones mortales. En 781 pacientes tratados con FRUZAQLA en tres ensayos aleatorizados controlados con placebo, la incidencia global de infecciones fue mayor (18% vs. 12%), incluso para infecciones fatales (1% vs. 0,3%) en comparación con los grupos de placebo (n = 391).

En 911 pacientes con CCRm tratados con FRUZAQLA, las infecciones más frecuentes fueron infecciones del tracto urinario (6,8%), infecciones del tracto respiratorio superior (3,2%) y neumonía (2,5%); Las infecciones mortales incluyeron neumonía (0,4%), sepsis (0,2%), infección bacteriana (0,1%), infección del tracto respiratorio inferior (0,1%) y shock séptico (0,1%).

Suspenda FRUZAQLA en caso de infecciones de grado 3 o 4, o de infecciones que empeoren de cualquier grado. Reanude FRUZAQLA a la misma dosis cuando la infección se haya resuelto.

### **Perforación gastrointestinal**

FRUZAQLA puede causar perforación gastrointestinal. De los 911 pacientes con CCRm tratados con FRUZAQLA, 12 pacientes (1,3%) experimentaron una perforación gastrointestinal de grado  $\geq 3$ , incluido un evento mortal.

Suspender permanentemente FRUZAQLA en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal o fístula.

### **Hepatotoxicidad**

FRUZAQLA puede causar lesión hepática. En 911 pacientes con CCRm tratados con FRUZAQLA, el 48 % experimentó un aumento de ALT o AST, incluidos eventos de grado  $\geq 3$  en el 5 % y eventos mortales en el 0,2 %. La mediana de tiempo hasta la aparición de enzimas hepáticas elevadas fue de 29 días desde la primera dosis de FRUZAQLA.

Monitorizar las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento con FRUZAQLA. Mantener temporalmente y luego reducir o suspender permanentemente FRUZAQLA, dependiendo de la gravedad y persistencia de la hepatotoxicidad manifestada por pruebas de función hepática elevadas (*ver "Posología y Modo de Administración"* y *"Uso en Poblaciones Específicas"*).

### **Proteinuria**

FRUZAQLA puede causar proteinuria. En 911 pacientes con CCRm tratados con FRUZAQLA, el 36% presentó proteinuria y el 2,5% de los pacientes presentaron eventos de grado  $\geq 3$ . La mediana de tiempo hasta el inicio de la proteinuria fue de 22 días desde la primera dosis de FRUZAQLA.

Monitorizar la proteinuria antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento con FRUZAQLA. Para proteinuria  $\geq 2$  g/24 horas, suspender FRUZAQLA hasta que mejore a proteinuria de  $\leq$  grado 1, reanudar FRUZAQLA a una dosis reducida. Suspender FRUZAQLA en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico (*ver "Posología y Modo de Administración"*).

### **Eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)**

FRUZAQLA puede causar EPP. En 911 pacientes con CCRm tratados con FRUZAQLA, el EPP se presentó en el 35%, incluido el 8% con eventos de grado 3. La mediana de tiempo hasta el inicio del EPP fue de 19 días desde la primera dosis de FRUZAQLA.

En función de la gravedad, suspender FRUZAQLA y reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida (*ver "Posología y Modo de Administración"*).

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

FRUZAQLA puede causar SEPR, un síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticado por hallazgo característico en la RM. El SEPR se presentó en uno de los 911 pacientes con CCRm tratados con FRUZAQLA.

Realizar una evaluación de SEPR en cualquier paciente que presente convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones visuales, confusión o alteración de la función mental. Suspender FRUZAQLA en pacientes que desarrollen SEPR.

### **Deterioro de la cicatrización de heridas**

El deterioro de la cicatrización de heridas puede ocurrir en pacientes que reciben medicamentos que inhiben la vía de señalización del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). En 911 pacientes con CCRm tratados con FRUZAQLA, 1 paciente experimentó un evento de grado 2 de dehiscencia de la herida.

No administre FRUZAQLA durante al menos 2 semanas antes de una cirugía mayor.

No administre FRUZAQLA durante al menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta que la herida haya cicatrizado adecuadamente. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento con FRUZAQLA después de la resolución de las complicaciones de cicatrización de la herida.

### **Eventos tromboembólicos arteriales**

FRUZAQLA puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales. De los 911 pacientes con CCRm tratados con FRUZAQLA, 7 pacientes (0,8%) presentaron un evento tromboembólico arterial; además, los estudios FRUZAQLA excluyeron a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, hipertensión no controlada o con eventos tromboembólicos en los 6 meses previos. Se debe considerar cuidadosamente el inicio de FRUZAQLA en pacientes con antecedentes recientes de eventos tromboembólicos. En pacientes que desarrollen tromboembolismo arterial, suspenda FRUZAQLA.

### **Reacciones alérgicas a FD&C Amarillo No. 5 (tartrazina) y No. 6 (amarillo ocazo FCF)**

FRUZAQLA cápsulas de 1 mg contiene FD&C Amarillo No. 5 (tartrazina), que puede causar reacciones de tipo alérgico (incluyendo asma bronquial) en ciertas personas susceptibles. Aunque la incidencia general de la sensibilidad a FD&C Amarillo No. 5 (tartrazina) en la población general es baja, se observa con frecuencia en pacientes que también tienen hipersensibilidad a la aspirina.

FRUZAQLA 1 mg contiene FD&C Amarillo No. 6 (amarillo ocazo FCF), que puede causar reacciones alérgicas.

### **Toxicidad embrio-fetal**

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, FRUZAQLA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos en exposiciones inferiores a la exposición clínica (*ver "Uso en poblaciones específicas"*).

Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil y a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con FRUZAQLA y durante 2 semanas después de la última dosis (*ver "Uso en poblaciones específicas"*).

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

#### Resumen de riesgos

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, FRUZAQLA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas, la administración oral de fruquintinib durante el período de organogénesis dio lugar a teratogenicidad y letalidad embrionaria a exposiciones inferiores a la exposición clínica (*ver Datos*). No hay datos sobre el uso de FRUZAQLA en mujeres embarazadas. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

#### Datos

##### *Datos de animales*

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas, la administración oral diaria de fruquintinib a dosis  $\geq 0,1$  mg/kg [aproximadamente 0,2 veces la dosis clínica recomendada de 5 mg basada en el área de superficie corporal (BSA)] durante el período de organogénesis dio lugar a malformaciones fetales externas (edema y anomalías de la cabeza y la cola), viscerales

y esqueléticas. A dosis de 0,25 mg/kg (aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica recomendada de 5 mg basada en BSA), se observó un aumento en la pérdida postimplantacional y una reducción en los fetos vivos.

## **Lactancia**

### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de fruquintinib o sus metabolitos en la leche materna o sus efectos en un niño amamantado o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el niño amamantado, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con FRUZAQLA y durante 2 semanas después de la última dosis.

## **Hombres y mujeres en Edad Reproductiva**

### Pruebas de embarazo

Verificar el estado de preñez de las mujeres en edad reproductiva antes de iniciar FRUZAQLA.

### Anticoncepción

#### *Mujeres y hombres*

Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 2 semanas después de la última dosis de FRUZAQLA (ver “Advertencias y precauciones” y “Datos preclínicos de seguridad”).

## **Uso Pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de FRUZAQLA en pacientes menores de 18 años.

## **Uso geriátrico**

En FRESCO-2, 212 (46%) pacientes que recibieron FRUZAQLA tenían  $\geq 65$  años o más, de los cuales 43 (20%) de los pacientes tenían  $\geq 75$  años. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia de FRUZAQLA en pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes.

Del número total de pacientes tratados con FRUZAQLA en el estudio FRESCO, 50 (18%) tenían 65 años o más, y un paciente tenía  $\geq 75$  años. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia de FRUZAQLA en pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes.

## **Insuficiencia hepática**

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total menor o igual al LSN con AST mayor que el LSN o bilirrubina total mayor de 1 a 1,5 veces el LSN con cualquier AST (ver “Propiedades Farmacocinéticas”).

FRUZAQLA no se ha estudiado suficientemente en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total mayor de 1,5 veces y menor de 3 veces LSN y cualquier AST). No se recomienda el uso de FRUZAQLA en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total superior a 3 veces el LSN y cualquier AST).

## **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

### **Efectos de otros fármacos sobre FRUZAQLA**

#### Inductores potentes de CYP3A

Evite el uso concomitante de fármacos que sean fuertes inductores del CYP3A con FRUZAQLA.

El uso concomitante con un inductor potente del CYP3A puede disminuir la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de fruquintinib (ver “Propiedades Farmacocinéticas”), lo que puede reducir la eficacia de FRUZAQLA.

### Inductores moderados del CYP3A

Si es posible, evite el uso concomitante de fármacos que sean inductores moderados del CYP3A con FRUZAQLA. Si no es posible evitar el uso concomitante de un inductor moderado del CYP3A y fruquintinib, continúe administrando FRUZAQLA a la dosis recomendada.

El uso concomitante con un inductor moderado del CYP3A puede disminuir la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de fruquintinib (ver “*Propiedades Farmacocinéticas*”), lo que puede reducir la eficacia de FRUZAQLA.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en la sección *Advertencias y Precauciones*:

- Hipertensión
- Eventos hemorrágicos
- Infecciones
- Perforación gastrointestinal
- Hepatotoxicidad
- Proteinuria
- Eritrodisestesia palmoplantar (EPP)
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

### **Experiencia en Ensayos Clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad combinada descrita en las *Advertencias y Precauciones* y a continuación refleja la exposición a FRUZAQLA como agente único en 911 pacientes con CCRm que se inscribieron en tres estudios aleatorizados controlados con placebo (FRESCO-2, FRESCO y 2012-013-00CH1) (N = 781); tres estudios abiertos (2009-013-00CH1, 2012-013-00CH3 y 2015-013-00US1) (N = 124); y una cohorte abierta de introducción de FRESCO-2 (N = 6). Entre los 911 pacientes que recibieron FRUZAQLA, el 23% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 3,5% estuvo expuesto durante más de un año. Estos pacientes recibieron al menos una dosis de FRUZAQLA a la dosis recomendada de 5 mg diarios durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días-. La mediana de edad fue de 60 años (rango: 23 a 82) y el 34% tenía 65 años o más. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 20\%$ ) que ocurrieron en los estudios combinados de monoterapia fueron hipertensión, EPP, proteinuria, disfonía, dolor abdominal, diarrea y astenia.

### Cáncer colorrectal metastásico

#### *Estudio FRESCO-2*

La seguridad de FRUZAQLA se evaluó en FRESCO-2, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ver “*Estudios clínicos*”). Los pacientes recibieron FRUZAQLA 5 mg diarios durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días más el mejor tratamiento de soporte (BSC) (n = 456) o placebo equivalente más BSC (n = 230).

La mediana de duración del tratamiento con FRUZAQLA fue de 3 meses (rango: 0,3 a 19,1 meses).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 38% de los pacientes tratados con FRUZAQLA. Las reacciones adversas graves en el  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con FRUZAQLA incluyeron hemorragia (2,2%) y perforación gastrointestinal (2,0%). Se produjeron reacciones adversas mortales en 14 (3,1%) pacientes que recibieron FRUZAQLA. Las reacciones adversas mortales que se producen en los pacientes  $\geq 2$  incluyen neumonía (n = 3), sepsis/shock séptico (n = 2) e insuficiencia hepática/encefalopatía (n = 2).

Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento ocurrieron en el 20% de los pacientes tratados con FRUZAQLA. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento con FRUZAQLA en el  $\geq 1\%$  de los pacientes fueron astenia y perforación gastrointestinal.

Las interrupciones de la dosis de FRUZAQLA debido a una reacción adversa ocurrieron en el 47% de los pacientes. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de FRUZAQLA en el  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron EPP, proteinuria, astenia, dolor abdominal, hipertensión, vómitos y diarrea.

Las reducciones de la dosis de FRUZAQLA debido a una reacción adversa ocurrieron en el 24% de los pacientes. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis de FRUZAQLA en el  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron EPI, hipertensión y astenia.

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas en FRESCO-2.

**Tabla 4: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en pacientes que recibieron FRUZAQLA y con una diferencia entre grupos del  $\geq 5\%$  en comparación con placebo en FRESCO-2 (todos los grados)**

Reacción adversa	FRUZAQLA (N=456)		Placebo (N=230)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
<b>General</b>				
Fatiga <sup>1</sup>	53	12	39	4.8
<b>Vascular</b>				
Hipertensión <sup>1</sup>	38	14	9	0.9
<b>Gastrointestinal</b>				
Estomatitis <sup>1</sup>	31	2.2	7.8	0.4
Dolor abdominal <sup>1</sup>	25	3.5	20	3
Diarrea <sup>1</sup>	24	3.7	11	0
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	21	0.4	0.4	0
<b>Piel y subcutáneo</b>				
Eritrodisestesia palmoplantar (reacciones cutáneas mano-pie)	19	6	2.6	0
<b>Renal</b>				
Proteinuria <sup>1</sup>	18	1.8	5	0.9
<b>Respiratorio</b>				
Disfonía <sup>1</sup>	18	0	5	0
<b>Musculoesquelético</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>1</sup>	16	1.1	7	0
Artralgia	11	0.9	4.3	0

<sup>1</sup> Representa un compuesto de varios términos relacionados.

Otras reacciones adversas importantes (de todos los grados) que ocurrieron en el  $< 10\%$  de los pacientes tratados con FRUZAQLA incluyeron infección del tracto urinario (4,6%), epistaxis

(3,9%), proctalgia (3,5%), neumonía (2,4%), hemorragia gastrointestinal (1,5%), perforación gastrointestinal (1,3%), microangiopatía trombótica (0,2%) y síndrome de encefalopatía posterior reversible (0,2%).

En la Tabla 5 se presentan las anomalías de laboratorio observadas en el FRESCO-2.

**Tabla 5: Seleccionar anomalías de laboratorio Empeoramiento con respecto a la línea de base que se produce en  $\geq 20\%$  de los pacientes en FRESCO-2**

Anomalía de laboratorio <sup>1</sup>	FRUZAQLA (N=456) <sup>2</sup>		Placebo (N=230) <sup>2</sup>	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
<b>Química</b>				
Aumento de los triglicéridos	53	2.8	22	1.0
Aumento del colesterol	37	1.9	22	1.9
Aumento de la aspartato aminotransferasa	36	4.3	24	1.9
Disminución de la albúmina	35	1.6	32	1.4
Disminución del sodio	35	1.1	27	0.9
Aumento de la alanina aminotransferasa	34	5	22	1.4
Aumento de la bilirrubina	30	7	21	8
Aumento de la fosfatasa alcalina	20	1.6	27	0.5
Disminución del magnesio	20	0.5	10	0.5
<b>Hematología</b>				
Linfocitos disminuidos	30	6	32	4.7
Plaquetas disminuidas	30	0.2	4.7	0
Aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada	21	2.7	18	1.5

<sup>1</sup> Clasificado de acuerdo con NCI CTCAE versión 5.0.

<sup>2</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes a los que se les disponía tanto de la medición basal como de al menos una medición de laboratorio durante el estudio: FRUZAQLA (rango: 409-444) y placebo (rango: 195-216).

### Estudio FRESCO

La seguridad de FRUZAQLA se evaluó en FRESCO, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (*ver "Estudios clínicos"*). Los pacientes recibieron FRUZAQLA 5 mg diarios durante los primeros 21- días de cada ciclo de 28 días más BSC (n = 278) o placebo equivalente más BSC (n = 137).

La mediana de duración del tratamiento con FRUZAQLA fue de 3,68 meses (rango: 0,3 a 22,1 meses).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 15% de los pacientes tratados con FRUZAQLA. Las reacciones adversas graves en el  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron obstrucción intestinal (2,9%) y hemorragia (2,2%). Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2,5%) pacientes que recibieron FRUZAQLA, incluyendo infarto cerebral (n = 1), hemorragia gastrointestinal (n =

1), hemoptisis (n = 1), infección bacteriana (n = 1), infección pulmonar/respiratoria inferior (n = 2) y disfunción orgánica múltiple (n = 1).

Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento ocurrieron en el 15% de los pacientes que recibieron FRUZAQLA. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento con FRUZAQLA en  $\geq 1\%$  fueron obstrucción intestinal, proteinuria y anomalías de la función hepática.

Las interrupciones de la dosis de FRUZAQLA debido a una reacción adversa ocurrieron en el 35% de los pacientes. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de FRUZAQLA en el  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron EPP, proteinuria, disminución del recuento de plaquetas, aumento de la ALT, hipertensión arterial y diarrea.

Las reducciones de la dosis de FRUZAQLA debido a una reacción adversa ocurrieron en el 24% de los pacientes. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis de FRUZAQLA en el  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron EPP, proteinuria e hipertensión.

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas de FRESCO.

**Tabla 6: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en pacientes que recibieron FRUZAQLA y con una diferencia entre los grupos del  $\geq 5\%$  en comparación con placebo en FRESCO (todos los grados)**

Reacción adversa	Fruquintinib (N=278)		Placebo (N=137)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
<b>Vascular</b>				
Hipertensión <sup>1</sup>	61	23	17	2.2
Hemorragia <sup>1</sup>	28	1.1	14	0
<b>Renal</b>				
Proteinuria <sup>1</sup>	55	4.7	30	0
<b>Piel y subcutáneo</b>				
Eritrodisestesia palmoplantar (reacciones cutáneas mano-pie)	49	11	2.9	0
<b>Respiratorio</b>				
Disfonía <sup>1</sup>	38	0	1.5	0
Dolor de garganta	10	0	1.5	0
<b>Gastrointestinal</b>				
Estomatitis <sup>1</sup>	33	0.7	2.9	0
Dolor abdominal <sup>1</sup>	29	4	17	1.5
Diarrea <sup>1</sup>	25	3.6	5	0
<b>General</b>				
Fatiga <sup>1</sup>	25	2.5	13	1.5
<b>Metabolismo</b>				
Anorexia <sup>1</sup>	21	1.4	9	0
<b>Musculoesquelético</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>1</sup>	22	2.2	6	1.5

Dolor de espalda	15	1.8	7	0
Artralgia	13	0.4	2.2	0
<b>Trastornos endócrinos</b>				
Hipotiroidismo	17	0	2.2	0

<sup>1</sup> Representa un compuesto de varios términos relacionados.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes (todos los grados) que ocurrieron en el <10% de los pacientes tratados con FRUZAQLA incluyeron infección del tracto urinario (9%), erupción cutánea (9%), infección del tracto respiratorio superior (4,7%), proctalgia (3,6%), neumonía (2,9%) y perforación gastrointestinal o fístula (2,2%).

En la Tabla 7 se presentan las anomalías de laboratorio observadas en FRESCO.

**Tabla 7: Anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoran con respecto al valor basal que se producen en el ≥20% de los pacientes con FRESCO**

Anomalía de laboratorio <sup>1</sup>	FRUZAQLA (N=278) <sup>2</sup>		Placebo (N=137) <sup>2</sup>	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
<b>Química</b>				
Aumento de la creatinina	87	0.7	75	1.5
Aumento de la glucosa	43	1.1	31	3.0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	42	3.6	31	1.5
Aumento de la fosfatasa alcalina	40	4.3	34	6
Aumento de la bilirrubina	39	4.7	34	8
Aumento de la alanina aminotransferasa	33	2.2	18	1.5
Disminución del sodio	33	6	31	5
Urato aumentado	26	26	22	22
Disminución del calcio	25	0.4	13	0
Potasio disminuido	22	1.8	15	2.3
<b>Hematología</b>				
Plaquetas disminuidas	29	3.6	6	0.7
Hemoglobina disminuida	23	0.7	33	4.5

<sup>1</sup> Clasificado de acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03.

<sup>2</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes a los que se les disponía tanto de la medición basal como de al menos una medición de laboratorio durante el estudio: FRUZAQLA (rango: 257-277) y placebo (rango: 126-134).

## NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en

la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

### **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Aconseje al paciente que lea la Información para el paciente.

#### Hipertensión

Aconseje a los pacientes que se sometan a un control regular de la presión arterial y que se comuniquen con su proveedor de atención médica si la presión arterial está elevada o si se presentan síntomas de hipertensión, como dolor de cabeza intenso, mareos o nuevos síntomas neurológicos (ver "Advertencias y precauciones").

#### Hemorragias

Aconseje a los pacientes que FRUZAQLA puede aumentar el riesgo de hemorragia y que se comuniquen con su proveedor de atención médica en caso de sangrado, hematomas o síntomas de sangrado inusuales, graves o persistentes, como mareos (ver "Advertencias y precauciones").

#### Infecciones

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si experimentan signos y síntomas de infección (ver "Advertencias y precauciones").

#### Perforación gastrointestinal

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con un proveedor de atención médica de inmediato si experimentan dolores abdominales intensos u otros síntomas de perforación gastrointestinal o fistula (ver "Advertencias y precauciones").

#### Hepatotoxicidad

Avisar a los pacientes de que tendrán que someterse a pruebas de laboratorio para monitorizar la función hepática y notificar cualquier síntoma nuevo que indique toxicidad o insuficiencia hepática (ver "Advertencias y precauciones").

#### Proteinuria

Informar a los pacientes que tendrán que someterse a pruebas de laboratorio para controlar la proteinuria y que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas de proteinuria (ver "Advertencias y precauciones").

#### Eritrodisestesia palmoplantar (EPP)

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica en caso de erupción cutánea progresiva o intolerable (ver "Advertencias y precauciones").

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

Aconseje a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su proveedor de atención médica en caso de nueva aparición o empeoramiento de la función neurológica (ver "Advertencias y precauciones").

#### Deterioro de la cicatrización de heridas

Informar a los pacientes que FRUZAQLA puede perjudicar la cicatrización de heridas. Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre cualquier procedimiento quirúrgico planificado (ver "Advertencias y precauciones").

#### Trombosis arterial

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata para el dolor torácico de nueva aparición o los síntomas neurológicos agudos compatibles con un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular (ver "Advertencias y precauciones").

Reacciones alérgicas a FD&C Yellow No. 5 (tartrazina) y No. 6 (amarillo ocazo FCF)

Informar a los pacientes que FRUZAQLA 1 mg contiene FD&C Amarillo No. 5 (tartrazina), que puede causar reacciones de tipo alérgico (incluyendo asma bronquial) en ciertas personas susceptibles o en pacientes que también tienen hipersensibilidad a la aspirina (*ver “Advertencias y precauciones”*).

Aconseje a los pacientes que FRUZAQLA 1 mg contiene FD&C Amarillo No. 6 (amarillo ocaso FCF) que puede causar reacciones de tipo alérgico (*ver “Advertencias y precauciones”*).

#### Toxicidad embrio-fetal

Aconseje a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica si están embarazadas o quedan embarazadas. Informar a las mujeres sobre el riesgo para el feto y la posible pérdida del embarazo (*ver “Advertencias y precauciones” y “Uso en poblaciones específicas”*).

Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 2 semanas después de la última dosis de FRUZAQLA (*ver “Advertencias y precauciones” y “Uso en poblaciones específicas”*).

Aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante las 2 semanas siguientes a la última dosis de FRUZAQLA (*ver “Advertencias y precauciones” y “Uso en poblaciones específicas”*).

#### Lactancia

Aconsejar a las pacientes que no amamenten durante el tratamiento con FRUZAQLA y durante 2 semanas después de la última dosis de FRUZAQLA (*ver “Uso en poblaciones específicas”*).

### **PRESENTACIÓN**

Frasco conteniendo 21 cápsulas de 1 mg ó 5 mg.

### **CONSERVACIÓN**

Almacene a una temperatura de 20°C a 25°C. Se permite una exposición breve a 15°C y 30°C.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 60210

Elaborador y acondicionador primario: STA Pharmaceutical Switzerland S.A., Rue Du Pre-Jorat 14, Couvet, 2108, Suiza;

Elaborador alternativo: HUTCHMED (Suzhou) Limited, Suzhou, Jiangsu, 215123 China;

Acondicionador primario alternativo: Wuxi STA Pharmaceutical Co., Ltd. No. 8, Xinrui Road, Xinwu District, Wuxi, 214028, China

Acondicionador secundario: Takeda Ireland Ltd., Bray Business Park Kilruddery, Bray, Co Wicklow A98CD36, Irlanda.

Importado y Comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina.

Directora Técnica: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha de última revisión: Ago-24

Disposición N°: 7446/24

CCDS vs 1 - USPI