

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fotivda 890 mikrogramů tvrdé tobolky
Fotivda 1 340 mikrogramů tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Fotivda 890 mikrogramů tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tivozanibi hydrochloridum monohydricum, což odpovídá tivozanibum 890 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje stopová množství tartrazinu (E 102) (8–12 % složení žlutého tiskařského inkoustu) (viz bod 4.4).

Fotivda 1 340 mikrogramů tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tivozanibi hydrochloridum monohydricum, což odpovídá tivozanibum 1 340 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Fotivda 890 mikrogramů tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka s tmavě modrým neprůhledným víčkem a jasně žlutým neprůhledným tělem, na níž je vytištěno žlutým inkoustem „TIVZ“ na víčku a tmavě modrým inkoustem „LD“ na těle.

Fotivda 1 340 mikrogramů tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka s jasně žlutým neprůhledným víčkem a jasně žlutým neprůhledným tělem, na níž je vytištěno tmavě modrým inkoustem „TIVZ“ na víčku a tmavě modrým inkoustem „SD“ na těle.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fotivda je indikovaná jako léčba první linie u dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem (*renal cell carcinoma*, RCC) a u dospělých pacientů bez předchozí léčby inhibitory receptorů pro vaskulární endotelový růstový faktor (*vascular endothelial growth factor receptors*, VEGFR) a inhibitory dráhy mTOR po progresi onemocnění po jedné předcházející léčbě cytokinem z důvodu pokročilého RCC.

4.2 Dávkování a způsob podání

Na podávání přípravku Fotivda musí dohlížet lékař se zkušenostmi v používání protinádorové léčby.

Dávkování

Doporučená dávka tivozanibu je 1 340 mikrogramů jednou denně po dobu 21 dnů, následovaných 7 dny klidu, které dohromady tvoří kompletní léčebný cyklus v délce 4 týdnů.

V tomto léčebném cyklu je nutno pokračovat do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Nesmí být překročena jedna dávka přípravku Fotivda za den.

Úprava dávky

Výskyt nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné přerušení léčby a/nebo snížení dávky tivozanibu (viz bod 4.4). V pivotalní studii se dávka snížila u příhody 3. stupně a léčba se přerušila u příhody 4. stupně.

Pokud je snížení dávky nezbytné, lze snížit dávku tivozanibu na 890 mikrogramů jednou denně s normálním rozvrhem léčby po dobu 21 dnů s dávkou, následovaných 7 dny klidu.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, nesmí být užita náhradní dávka jako vyrovnání zapomenuté dávky. Další dávku je nutno vzít v další naplánovanou dobu.

V případě zvracení se náhradní dávka nemá užít; další dávka se má užít v další naplánovanou dobu.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tivozanibu u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Není k dispozici odpovídající použití tivozanibu u dětské populace v indikaci pokročilého renálního karcinomu.

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není požadována úprava dávky (viz body 4.4 a 5.1).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Doporučuje se opatrnost u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin kvůli omezeným zkušenostem, a rovněž u pacientů, kteří podstupují dialýzu, protože u této populace pacientů nejsou žádné zkušenosti s tivozanibem.

Pacienti s poruchou funkce jater

Před zahájením i během léčby tivozanibem mají všichni pacienti podstoupit jaterní testy, včetně stanovení alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), bilirubinu a alkalické fosfatázy (AP), aby se stanovila funkce jater.

Tivozanib není doporučen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater mají být léčeni pouze jednou 1 340 mikrogramovou tobolkou každý druhý den, protože u nich může existovat zvýšené riziko nežádoucích účinků kvůli zvýšené expozici dávkou 1 340 mikrogramů denně (viz bod 4.4 a bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není při podávání tivozanibu nutná úprava dávky. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater je nutno používat tivozanib s opatrností a za pečlivého sledování snášenlivosti.

Způsob podání

Přípravek Fotivda je určen k perorálnímu podání.

Přípravek Fotivda lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Tobolky se musí polykat celé a zapít sklenicí vody. Tobolky se nesmí otevírat.

4.3 Kontraindikace

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

Souběžné podávání s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypertenze

V klinických studiích s tivozanibem se vyskytla hypertenze (včetně perzistentní těžké hypertenze); (viz bod 4.8). U přibližně jedné třetiny pacientů se během prvních 2 měsíců léčby vyvinula hypertenze. Před zahájením léčby tivozanibem je třeba pečlivě kontrolovat krevní tlak. Během léčby je nutno pacienty sledovat kvůli hypertenzi a léčit podle potřeby antihypertenzní léčbou v souladu se standardní lékařskou praxí. V případech hypertenze, která přetrvává i přes použití antihypertenzní léčby, je na základě posouzení lékařem nutno dávku tivozanibu snížit nebo léčbu přerušit a znovu zahájit s nižší dávkou, jakmile je krevní tlak pod kontrolou (viz bod 4.2). Ukončení léčby je nutno zvážit v případech přetrvávající těžké hypertenze, syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (viz níže) nebo dalších komplikací spojených s hypertenzí. Pacienty, kteří užívají antihypertenziva, je nutno při přerušení nebo ukončení léčby tivozanibem dále sledovat kvůli hypertenzi.

Arteriální tromboembolické příhody

V klinických studiích s tivozanibem došlo k výskytu arteriálních tromboembolických příhod (*arterial thromboembolic events*, ATE) (viz bod 4.8). K rizikovým faktorům ATE patří zhoubné onemocnění, věk nad 65 let, hypertenze, diabetes mellitus, kouření, hypercholesterolemie a předchozí tromboembolické onemocnění. Tivozanib nebyl studován u pacientů, kteří měli ATE během předchozích 6 měsíců od zahájení klinického hodnocení. Tivozanib je nutno používat s opatrností u pacientů s rizikem nebo anamnézou těchto příhod (např. infarkt myokardu, cévní mozková příhoda).

Žilní tromboembolická příhoda

V klinických studiích s tivozanibem byly hlášeny žilní tromboembolické příhody (*venous thromboembolic events*, VTE), včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy (viz bod 4.8). K rizikovým faktorům VTE patří větší operace, vícečetné trauma, předchozí VTE, pokročilý věk, obezita, srdeční nebo respirační selhání a delší imobilita. Tivozanib nebyl studován u pacientů, kteří měli VTE během předchozích 6 měsíců od zahájení klinického hodnocení. Rozhodnutí o léčbě, především pacientů s rizikem VTE, je nutno založit na posouzení přínosů a rizik u jednotlivého pacienta.

Srdeční selhání

V klinických studiích s tivozanibem jako monoterapií k léčbě pacientů s RCC bylo hlášeno srdeční selhání (viz bod 4.8). Během léčby tivozanibem je nutno periodicky sledovat známky a symptomy srdečního selhání. Léčba příhod srdečního selhání může vyžadovat dočasné přerušování nebo trvalé ukončení léčby a/nebo snížení dávky tivozanibu a léčbu možných základních příčin srdečního selhání, např. hypertenze.

Krvácení

V klinických studiích tivozanibu byly hlášeny hemoragické příhody (viz bod 4.8). U pacientů s rizikem nebo anamnézou krvácení je nutno používat tivozanib opatrně. Pokud si jakékoli krvácení vyžádá lékařský zákrok, je nutno podávání tivozanibu dočasně přerušit.

Proteinurie

V klinických studiích tivozanibu byla hlášena proteinurie (viz bod 4.8). Doporučuje se sledovat proteinurii před zahájením léčby a periodicky v průběhu léčby. U pacientů, u nichž se vyvine 2. stupeň (> 1,0-3,4 g/24 hod) nebo 3. stupeň ($\geq 3,5$ g/24 hod) proteinurie (Obecná terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro výzkum rakoviny; *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI CTCAE]), je třeba snížit dávku tivozanibu nebo léčbu dočasně přerušit. Pokud se u pacienta vyvine 4. stupeň proteinurie (nefrotický syndrom), je nutno léčbu tivozanibem ukončit. K rizikovým faktorům vzniku proteinurie patří vysoký krevní tlak.

Hepatotoxicita

V klinických studiích tivozanibu byla hlášena zvýšení hladin ALT, AST a bilirubinu (viz bod 4.8). Ve většině případů nebylo zvýšení AST a ALT doprovázeno současným zvýšením bilirubinu. AST, ALT, bilirubin a AP je nutno sledovat před zahájením a periodicky během léčby tivozanibem kvůli možnému riziku hepatotoxicity (viz bod 4.2).

Tivozanib není doporučen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

V klinických studiích byl potvrzen jeden případ PRES po léčbě tivozanibem (viz bod 4.8). PRES je neurologické onemocnění, které se může projevat bolestí hlavy, epileptickými záchvaty, letargií, zmateností, slepotou a dalšími zrakovými a neurologickými poruchami. Může se objevit lehká až těžká hypertenze. Diagnózu PRES je nutno potvrdit vyšetřením magnetickou rezonancí. U pacientů, u nichž se objevily známky nebo symptomy PRES, je nutno tivozanib vysadit. Bezpečnost opětovného zahájení léčby tivozanibem u pacientů s předchozím výskytem PRES není známa, a proto nutné u těchto pacientů používat tivozanib opatrně.

Syndrom ruka-noha (*hand foot skin reaction*, HFSR)

V klinických studiích tivozanibu byla hlášena kožní reakce rukou a nohou (syndrom palmoplantární erytrodysestezie). Většina příhod v pěti studiích monoterapie k léčbě renálního karcinomu byly 1. nebo 2. stupně dle CTC (≥ 3 . stupeň dle CTC byl pozorován u méně než 2 % pacientů léčených tivozanibem) a nebyly hlášeny žádné závažné příhody (viz bod 4.8). Léčba pacientů, kteří zaznamenají HFSR, může zahrnovat topickou léčbu k symptomatické úlevě a zvážení dočasného přerušování léčby a/nebo snížení dávky, nebo u závažných či přetrvávajících případů trvalé ukončení léčby.

Prodloužení intervalu QT

V klinických studiích tivozanibu bylo hlášeno prodloužení intervalu QT/QTc (viz bod 4.8 a bod 5.1). Prodloužení intervalu QT/QTc může vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií. U pacientů s anamnézou prodloužení QT intervalu nebo jiného relevantního srdečního onemocnění a u pacientů, kteří užívají jiné léky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval, se doporučuje používat tivozanib opatrně. Doporučuje se vycházet z periodické monitorování elektrokardiogramu a udržování elektrolytů (např. vápník, hořčík, draslík) v normálním rozmezí.

Gastrointestinální (GI) perforace / píštěl

Během léčby tivozanibem se doporučuje pravidelné sledování symptomů GI perforace nebo píštěle. U pacientů s rizikem GI perforace nebo píštěle je nutno používat tivozanib opatrně.

Komplikace při hojení ran

Z preventivních důvodů je u pacientů podstupujících větší chirurgický zákrok doporučeno dočasné přerušování léčby tivozanibem. Rozhodnutí o obnovení léčby tivozanibem má být založeno na klinickém posouzení dostatečného zahojení rány.

Hypotyreóza

V klinických studiích tivozanibu byly hlášeny případy hypotyreózy (viz bod 4.8). Bylo vypořádáno, že hypotyreóza se může vyskytnout kdykoli během léčby tivozanibem a může se rozvinout už do dvou měsíců od zahájení léčby. K rizikovým faktorům hypotyreózy patří předchozí anamnéza hypotyreózy a užívání antityroidálních léků. Funkci štítné žlázy je nutno zkontrolovat před zahájením léčby tivozanibem a pravidelně během léčby. Hypotyreózu je nutno léčit v souladu se standardními lékařskými postupy.

Starší pacienti

Dysfonie, průjem, snížení tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu a hypotyreóza se vyskytly častěji u pacientů ve věku 65 let a starších. Zdravotníci pracovníci si mají uvědomit, že u starších pacientů může existovat zvýšené riziko nežádoucích účinků.

Tartrazin

Tvrdé tobolky přípravku Fotivda 890 mikrogramů obsahují tartrazin (E 102), který může způsobit alergické reakce.

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysmata v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Fotivda toto riziko pečlivě zvážit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace při souběžném podávání

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) jsou kontraindikovány. Pokud pacient již užívá třezalku tečkovanou, je nutno její užívání před léčbou tivozanibem ukončit. Indukující účinek třezalky tečkované může přetrvávat minimálně 2 týdny po zastavení léčby třezalkou tečkovanou (viz bod 4.3).

Silné induktory CYP3A4

V klinických studiích u zdravých dobrovolníků snížilo souběžné podání jedné dávky 1 340 mikrogramů tivozanibu se silným induktorem CYP3A4 v ustáleném stavu (rifampicin 600 mg jednou denně) průměrný poločas tivozanibu ze 121 na 54 hodin, což bylo spojeno se snížením jednorázové dávky $AUC_{0-\infty}$ o 48 % v porovnání s $AUC_{0-\infty}$ při podání bez rifampicinu. Průměrné C_{max} a AUC_{0-24hr} nebyly významně ovlivněny (8% zvýšení, respektive 6% snížení). Klinické účinky silných induktorů CYP3A4 na opakované každodenní podávání tivozanibu nebyly hodnoceny, ale potenciálně může dojít ke zkrácení průměrné doby do dosažení ustáleného stavu a snížení průměrné sérové koncentrace tivozanibu v ustáleném stavu kvůli zkrácení biologického poločasu. Při souběžném podávání tivozanibu se silnými induktory CYP3A4 je doporučeno postupovat opatrně. U středně silných induktorů CYP3A4 se neočekává klinicky relevantní účinek na expozici tivozanibu.

Inhibitory CYP3A4

V klinické studii u zdravých dobrovolníků nemělo souběžné podávání tivozanibu a silného inhibitoru CYP3A4, ketokonazolu (400 mg jednou denně), žádný vliv na sérové koncentrace tivozanibu (C_{max} nebo AUC); proto není pravděpodobné, že by inhibitory CYP3A4 měnily expozici tivozanibu.

Léčivé přípravky, jejichž vstřebávání ve střevech je omezeno BCRP

Tivozanib inhibuje transportní protein BCRP *in vitro*, ale klinická relevance tohoto zjištění není známa (viz bod 5.2). Při souběžném podávání tivozanibu s rosuvastatinem je nutno postupovat opatrně. Místo toho má být zvážen alternativní statin, který nepodléhá omezení intestinální absorpce pomocí BCRP. Pacienti užívající perorální substrát BCRP s klinicky významnou efluxní interakcí ve střevě mají zajistit, že mezi podáním tivozanibu a substrátu BCRP bude vhodné časové období (např. 2 hodiny).

Antikoncepce

V současné době není známo, zda může tivozanib snižovat účinnost hormonální antikoncepce, proto mají ženy používající hormonální antikoncepci přidat bariérovou metodu (viz bod 4.6).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku nemají otěhotnět, zatímco užívají tivozanib. Rovněž partnerky mužských pacientů, kteří užívají tivozanib, nemají otěhotnět. Pacienti, pacientky a jejich partneři mají používat účinné antikoncepční metody během léčby a minimálně měsíc po dokončení léčby. V současné době není známo, zda může tivozanib snižovat účinnost hormonální antikoncepce, a proto mají ženy používající hormonální antikoncepci používat také bariérovou metodu.

Těhotenství

Údaje o podávání tivozanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Tivozanib nemá být používán v těhotenství. Pokud je tivozanib používán v těhotenství nebo pokud pacientka během užívání tivozanibu otěhotní, je třeba jí vysvětlit možná rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda se tivozanib vylučuje do lidského mateřského mléka, ale tato možnost existuje. Ženy, které užívají tivozanib, nemají kojit kvůli možnosti nežádoucích účinků u kojenečků dětí, způsobených tivozanibem.

Fertilita

Studie na zvířatech naznačují možnost ovlivnění mužské i ženské fertility léčbou tivozanibem (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tivozanib může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům je nutno poradit, aby byli opatrní při řízení nebo obsluze strojů, pokud během léčby tivozanibem zaznamenají astenii, únavu a/nebo závrať (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Souhrnné údaje o 674 pacientech s pokročilým RCC, kteří pokračovali v užívání tivozanibu jako jejich počáteční zkušební terapií v pěti hlavních studiích s RCC v monoterapii, byly vyhodnoceny v celkovém posouzení bezpečnosti a snášenlivosti tivozanibu.

Nejvýznamnějším závažným nežádoucím účinkem byla hypertenze.

K nejčastějším nežádoucím účinkům jakéhokoli stupně patřila hypertenze (47,6 %), dysfonie (26,9 %), únava (25,8 %) a průjem (25,5 %).

V pěti hlavních studiích s RCC v monoterapii bylo podávání tivozanibu ukončeno u celkem 20 pacientů (3 %) kvůli nežádoucím účinkům, nejčastěji kvůli hypertenzi (0,4 %), přetrvávající závažné hypertenzi (0,3 %) nebo akutnímu infarktu myokardu (0,3 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly ke snížení dávky/přerušení podávání tivozanibu, byla hypertenze (4,7 %), průjem (3,1 %), únava (1,8 %).

U pacientů, kteří užívali tivozanib jako počáteční léčbu, byly hlášeny tři nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí; jedním byla nekontrolovaná hypertenze v podmínkách podezření na předávkování (viz bod 4.9) a dva byly jednoduše hlášeny jako úmrtí.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které se objevily u pacientů, kteří pokračovali v užívání tivozanibu jako prvotní léčby v hodnocené léčbě v pěti studiích s RCC v monoterapii, byly seskupeny a jsou uvedeny níže zařazením do tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a podle závažnosti. Frekvence výskytu je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí jejich klesající závažnosti.

Tabulka 1: Tabulkový seznam nežádoucích účinků (uvedený podle frekvencí pro všechny nežádoucí účinky)

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace			Mykotické infekce Pustulózní vyrážka		
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie	Trombocytopenie Zvýšení hemoglobinu		
Endokrinní poruchy		Hypotyreóza	Hypertyreóza Struma ¹		
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Anorexie			
Psychiatrické poruchy		Insomnie			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Periferní neuropatie ² Závratě Dysgeusie ³	Tranzitorní ischemická ataka Porucha paměti ⁴	Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) ⁵	
Porucha oka		Porucha zraku ⁶	Zvýšení slzení		
Poruchy ucha a labyrintu		Závrať Tinitus	Ušní kongesce		
Srdeční poruchy		Infarkt myokardu (akutní)/ ischemie ⁷ Angina pectoris Tachykardie ⁸	Plicní edém Koronární arteriální ischemie Prodloužení QT intervalu na EKG		
Cévní poruchy	Hypertenze	Krvácení ⁹ Arteriální tromboembolismus ¹⁰ Žilní tromboembolismus ¹ Perzistentní závažná hypertenze ¹² Návaly horka ¹³			Aneurysmata a arteriální disekce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost ¹⁴ Dysfonie Kašel	Epistaxe Rinorea Nazální kongesce			

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha ¹⁵ Nauzea Průjem Stomatitida ¹⁶	Pankreatitida ¹⁷ Dysfagie ¹⁸ Zvracení Gastroezofageální reflux Abdominální distenze Glositida ¹⁹ Gingivitida ²⁰ Dyspepsie Zácpa Sucho v ústech Flatulence	Duodenální vřed		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená hladina ALT / zvýšená hladina AST ²¹ Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie/ syndrom ruka- noha (HFS/PPE)	Olupování kůže Erytém ²² Pruritus ²³ Alopecie Vyrážka ²⁴ Akné ²⁵ Suchá kůže	Kopřivka Dermatitida ²⁶ Hyperhidróza Xeroderma		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	Artralgie Myalgie Muskuloskeletální bolest na hrudi	Svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest		Proteinurie Zvýšená hladina kreatininu v krvi			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest ²⁷ Astenie Únava	Bolest na hrudi ²⁸ Zimnice ²⁹ Pyrexie Periferní edém	Zánět sliznice		
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšená hladina amylázy Zvýšená hladina lipázy Zvýšená hladina tyreotropního hormonu v krvi			

Nežádoucí účinky z klinických studií jsou uvedeny pomocí frekvencí pro nežádoucí účinky ze všech příčin.

Byly kombinovány následující pojmy:

- 1 Struma včetně strumy a toxické uzlové strumy
- 2 Periferní neuropatie včetně hyperestezie, hypostezie, mononeuropatie, periferní neuropatie, periferní senzorické neuropatie a parestzie
- 3 Dysgeusie včetně ageusie, dysgeusie a hypogeusie
- 4 Porucha paměti včetně amnézie a poruchy paměti
- 5 PRES nebyl pozorován u pacientů léčených tivozanibem v pěti studiích monoterapií RCC. Jeden pacient měl PRES stupně 4 a hypertenzi ve studii AV-951-09-901.
- 6 Porucha zraku včetně snížené zrakové ostrosti, rozmazaného vidění a poruchy zraku
- 7 Infarkt myokardu (akutní) / ischemie včetně akutního infarktu myokardu a infarktu myokardu
- 8 Tachykardie včetně sinusové tachykardie, supraventrikulární tachykardie, tachykardie a paroxysmální tachykardie
- 9 Krvácení včetně adrenálního krvácení, análního krvácení, krvácení z děložního čípku, krvácení z duodenálního vředu, krvácení z dásní, hematemézy, hemoptýzy, hemoragické anemie, hemoragické erozivní gastritidy, hemoragické cévní mozkové příhody, krvácení v ústech, plicního krvácení a krvácení v respiračním traktu
- 10 Arteriální tromboembolizace včetně akutního infarktu myokardu, arteriální trombózy, trombózy iliakální tepny, ischemické cévní mozkové příhody, infarktu myokardu a tranzitorní ischemické ataky
- 11 Žilní tromboembolizace včetně hluboké žilní trombózy, žilní embolizace a plicní embolizace
- 12 Perzistentní těžká hypertenze včetně hypertenzní krize
- 13 Návaly včetně návalů a návalů horka
- 14 Dušnost včetně dušnosti a námahové dušnosti
- 15 Bolest břicha včetně nepříjemných pocitů v břiše, bolesti břicha, bolesti dolní části břicha, bolesti horní části břicha a ztvrnutí břicha
- 16 Stomatitida včetně nepříjemných pocitů v ústech, poruchy úst a stomatitidy
- 17 Pankreatitida včetně pankreatitidy a akutní pankreatitidy
- 18 Dysfagie, včetně dysfagie, odynofagie a orofaryngeální bolesti
- 19 Glositida včetně glositidy a glosodynie
- 20 Gingivitida včetně krvácení z dásní, poruchy dásní, bolesti dásní a gingivitidy
- 21 Zvýšení hladiny alaminaminotransferázy (ALT) / zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST) včetně zvýšení ALT a AST
- 22 Erytém včetně erytému, generalizovaného erytému a palmárního erytému
- 23 Pruritus včetně generalizovaného pruritu a pruritu
- 24 Vyrážka včetně vyrážky, erytematózní vyrážky, generalizované vyrážky, makulopapulózní vyrážky, papulózní vyrážky a pruritické vyrážky
- 25 Akné včetně akné a akneformní dermatitidy
- 26 Dermatitida včetně dermatitidy a bulózní dermatitidy
- 27 Bolest včetně bolesti kostí, nádorové bolesti (zhoubný nádor), bolesti v boku, bolesti v tříslech, bolesti v ústech, bolesti, bolesti končetin a nádorové bolesti (nezhoubný nádor).
- 28 Bolest na hrudi včetně bolesti na hrudi a bolesti na hrudi jiného než kardiálního původu
- 29 Zimnice včetně zimnice a hypotermie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypertenze

Hypertenze byla hlášena jako nežádoucí účinek u 47,6 % pacientů dostávajících tivozanib jako úvodní léčbu; v 23,0 % se jednalo o hypertenzi $\geq$ stupeň 3 podle CTC. Perzistentní závažná hypertenze („hypertenzní krize“) se objevila jako závažný nežádoucí účinek v 1,0 %, stupeň 3 nebo vyšší podle CTC v 0,9 %. Jeden pacient zemřel v důsledku nekontrolované hypertenze v podmínkách podezření na předávkování.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

PRES (známý také jako syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (RPLS)) byl potvrzen u jednoho pacienta bez RCC po přibližně 8 týdnech užívání tivozanibu. PRES je neurologické onemocnění, které se může projevovat bolestí hlavy, epileptickými záchvaty, letargií, zmateností, slepotou a dalšími zrakovými a neurologickými poruchami. Může se objevit lehká až těžká hypertenze (viz bod 4.4).

Žilní tromboembolie

Plicní embolie hlášena u pacientů (0,7 %), kteří dostávali tivozanib jako úvodní léčbu v pěti hlavních studiích RCC v monoterapii, byla většinou hodnocena jako stupeň $\geq$ 3 podle CTC (viz bod 4.4). U dvou pacientů (0,3 %), kteří dostávali tivozanib jako úvodní léčbu, byl také hlášen případ hluboké žilní trombózy a u jednoho pacienta (0,1 %), který dostával tivozanib jako úvodní léčbu, byla hodnocena jako stupeň $\geq$ 3 podle CTC.

Arteriální tromboembolické příhody

K arteriálním tromboembolickým nežádoucím příhodám u pacientů dostávajících tivozanib jako prvotní léčbu patřila ischemická cévní mozková příhoda (1,0 %), infarkt myokardu (0,7 %), transitorní ischemická ataka (0,7 %) a akutní infarkt myokardu (0,4 %), z nichž většina byla přinejmenším 3. stupně podle CTC, plus trombóza iliakální arterie (0,1 %). U pacientů, kteří dostávali tivozanib jako prvotní léčbu, nedošlo k žádnému úmrtí kvůli arteriálním tromboembolickým nežádoucím příhodám, avšak infarkt myokardu u pacienta, který dostával tivozanib jako léčbu druhé linie, měl fatální následek.

Srdeční selhání

Plicní edém byl hlášen u dvou pacientů (0,3 %), kteří dostávali tivozanib jako prvotní léčbu v pěti hlavních studiích RCC v monoterapii. Oba případy byly hodnoceny jako 3. stupeň podle CTC (viz bod 4.4).

Prodloužení QT/QTc intervalu

Prodloužení QT intervalu bylo hlášeno u dvou pacientů (2. a 3. stupeň podle CTC) ve studii kardiální bezpečnosti tivozanibu. Ani jedna příhoda nebyla považována za závažnou (viz bod 4.4 a bod 5.1).

Hypotyreóza

Hypotyreóza byla hlášena jako nežádoucí účinek u 5,6 % pacientů během prvotní léčby, a ve všech případech se jednalo o 2. nebo nižší stupeň. U jednoho pacienta byla hlášena jako závažná.

Krvácení

Nežádoucí účinky související s krvácením byly hlášeny v hlavní studii monoterapie během úvodní léčby (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Během klinických studií monoterapie dostali dva pacienti nadměrnou dávku tivozanibu. Jeden pacient s anamnézou hypertenze zaznamenal zhoršení nekontrolované hypertenze, která skončila úmrtím po 3 dávkách 1 340 mikrogramů tivozanibu v jednom dni (celkem 4 020 mikrogramů). U druhého pacienta, který si vzal 2 dávky po 1 340 mikrogramech tivozanibu v jednom dni (celkem 2 680 mikrogramů), nebyl zaznamenán nežádoucí účinek.

Před zahájením léčby tivozanibem je třeba pečlivě kontrolovat krevní tlak a během léčby je nutno pacienty sledovat kvůli hypertenzi (viz bod 4.4).

V případech podezření na předávkování je nutno tivozanib vysadit a pacienta sledovat kvůli hypertenzi a podle potřeby léčit standardní antihypertenzní léčbou.

Při předávkování tivozanibem neexistuje žádná specifická léčba ani antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EK03

Mechanismus účinku

Tivozanib účinně a selektivně blokuje všechny 3 receptory pro vaskulární endotelový růstový faktor (VEGFR) a ukázalo se, že blokuje různé biochemické a biologické odezvy indukované VEGF *in vitro*, včetně fosforylace všech tří VEGFR 1, 2 a 3 indukované ligandem VEGF a proliferace lidských endoteliálních buněk. Další nejúčinněji inhibovanou kinázou je c-kit, který je 8x méně citlivý k inhibici tivozanibem v porovnání s VEGFR 1, 2 a 3. VEGF je silný mitogenní faktor, který hraje ústřední roli v angiogenezi a vaskulární permeabilitě nádorových tkání. Blokováním aktivace VEGFR indukované VEGF inhibuje tivozanib angiogenezi a vaskulární permeabilitu v nádorových tkáních, což vede k inhibici růstu nádoru *in vivo*.

Klinická účinnost a bezpečnost

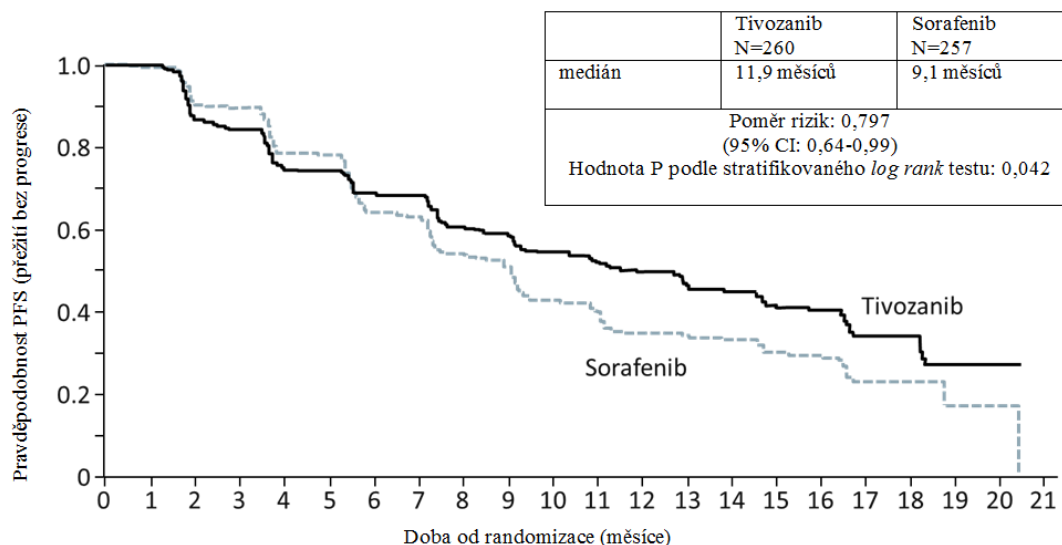
Účinnost tivozanibu v léčbě pokročilého RCC byla studována v následujícím randomizovaném klinickém hodnocení.

Studie AV-951-09-301

Tato kontrolovaná studie byla multicentrická, otevřená, mezinárodní, randomizovaná studie fáze 3 porovnávající tivozanib se sorafenibem u pacientů s pokročilým RCC. Pět set sedmáct (517) pacientů s rekurentním nebo metastazujícím RCC s jasnou buněčnou složkou bylo randomizováno (1:1) k užívání buď 1 340 mikrogramů tivozanibu jednou denně s rozvrhem 3 týdny léčby a 1 týden bez léčby (schéma 3/1) nebo 400 mg sorafenibu dvakrát denně. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří podstoupili předchozí nefrektomii a kteří buď nedostávali žádnou předchozí léčbu, nebo nepodstoupili více než jednu systémovou léčbu ve složení zaměřeném na metastazující onemocnění (imunoterapie/chemoterapie). Předchozí léčba s VEGF nebo mTOR (mechanistic target of rapamycin) nebyla povolena. Přechod do ramene s tivozanibem byl povolen na základě progresse onemocnění při léčbě sorafenibem definované pomocí kritérií pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST, *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) v souladu s protokolem samostatné rozšířené studie. Primárním cílovým parametrem této studie bylo přežití bez progresse (*progression-free survival*, PFS) hodnocené zaslepeným nezávislým radiologickým posouzením. K sekundárním cílovým parametrům patřilo celkové přežití (*overall survival*, OS) a objektivní výskyt odpovědi (*objective response rate*, ORR) hodnocená nezávislým radiologickým posouzením.

Populace určená k léčbě (*intent-to-treat*, ITT) zahrnovala 517 pacientů, 260 randomizovaných k léčbě tivozanibem a 257 randomizovaných k léčbě sorafenibem. Výchozí demografické parametry a onemocnění byly napříč rameny s tivozanibem a sorafenibem obecně dobře vyrovnané, pokud šlo o věk (průměrný věk 58,2 let respektive 58,4 let), pohlaví (71,2 % respektive 73,5 % mužů), rasu (95,8 % respektive 96,9 % bělochů), geografickou oblast (88,1 % respektive 88,7 % ze střední a východní Evropy) a předchozí léčbu metastazujícího RCC (69,6 % respektive 70,8 % bez předchozí léčby). U 30 % pacientů s předchozí léčbou byl převažující terapií interferon alfa jako monoterapie, který byl použit u 75 pacientů v ramenu s tivozanibem a u 62 pacientů v ramenu se sorafenibem. Podle nezávislého radiologického posouzení vykázal tivozanib v porovnání se sorafenibem statisticky významné zlepšení PFS a ORR (tabulka 2 a obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce, nezávislé radiologické posouzení (populace ITT)



Tabulka 2: Analýza účinnosti provedená nezávislým radiologickým posouzením (populace ITT)

	Tivozanib		Sorafenib		Poměr rizik (95% CI)	Hodnota P (log rank test)
Přežití bez progresce [medián, měsíce (95% CI)], populace ITT	n=260	11,9 (9,3; 14,7)	n=257	9,1 (7,3; 9,5)	0,797 (0,639; 0,993) ^a	0,042 ^b
Výskyt objektivní odpovědi (95% CI); populace ITT	n=260	33,1% (27,4; 39,2)	n=257	23,3% (18,3; 29,0)		0,014 ^c
Přežití bez progresce; podskupina bez předchozí léčby metastazujícího RCC [medián, měsíce (95% CI)]	n=181	12,7 (9,1; 15,0)	n=181	9,1 (7,3; 10,8)	0,756 (0,580; 0,985) ^d	0,037 ^e
Přežití bez progresce; podskupina s jednou předcházející léčbou metastazujícího onemocnění [medián, měsíce (95% CI)]	n=78	11,9 (8,0; 16,6)	n=76	9,1 (7,2; 11,1)	0,877 (0,587; 1,309) ^d	0,520 ^e

^a Poměr rizika u ramene s tivozanibem v porovnání s ramenem se sorafenibem, na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik. Stratifikační faktory jsou: počet předchozích léčeb (0 nebo 1) a počet zahrnutých míst/orgánů s metastázami (1 nebo ≥ 2). Při předpokladu proporcionálních rizik znamená poměr rizika menší než 1 snížení výskytu rizika ve prospěch tivozanibu;

^b hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu. Stratifikační faktory jsou: počet předchozích léčeb (0 nebo 1) a počet zahrnutých míst/orgánů s metastázami (1 nebo ≥ 2);

^c hodnota p založená na stratifikované Cochran-Mantel-Haenszelově (CMH) statistice. Stratifikační faktory jsou: počet předchozích léčeb (0 nebo 1) a počet zahrnutých míst/orgánů s metastázami (1 nebo ≥ 2);

^d Poměr rizika analýz podskupin ramene s tivozanibem a ramene se sorafenibem, na základě nestratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik. Při předpokladu proporcionálních rizik znamená poměr rizika menší než 1 snížení výskytu rizika ve prospěch tivozanibu;

^e hodnota p analýz podskupin založená na nestratifikovaném log-rank testu.

Celkové přežití (OS) bylo klíčovým sekundárním cílovým parametrem v pivotní studii. Analýzy zahrnovaly údaje od všech randomizovaných pacientů, včetně pacientů s progresí při léčbě

sorafenibem a přechodem na užívání tivozanibu jako součásti pokračující studie. Pokud jde o celkové přežití, existoval mezi dvěma rameny v populaci ITT malý rozdíl. Medián OS byl 28,2 měsíců (95% CI 22,5; 33,0) v ramenu s tivozanibem v porovnání s 30,8 měsíci (95% CI 28,4; 33,3) v ramenu se sorafenibem (HR=1,147; p=0,276).

Starší pacienti

V kontrolované klinické studii (AV-951-09-301), ve kterém mělo 25 % pacientů dostávajících tivozanib 65 a více let, nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v účinnosti mezi staršími a mladšími pacienty (viz bod 4.2).

V hlavních studiích RCC se některé nežádoucí účinky vyskytly častěji u starších pacientů (viz bod 4.4).

Farmakodynamické účinky

Ve studii kardiální bezpečnosti u 50 pacientů s pokročilými solidními tumory, léčených tivozanibem v dávce 1 340 mikrogramů denně po dobu 21 dnů, byla průměrná změna od výchozí hodnoty QTcF 6,8 ms 21. den dávkování. Maximální změna QTcF od výchozího stavu byla 9,3 ms (90% CI: 5; 13,6), která se objevila 2,5 hodiny po podání dávky 21. den. Střední změna tendence za všechny měřené dny a napříč časovými body byla 2,2 ms. Žádné subjekty nezaznamenaly změnu > 500 ms v QTcF; 2 pacienti (4 %) zaznamenali hodnoty QTcF > 480 ms. Jeden subjekt (2 %) zaznamenal změnu > 60 ms od výchozí hodnoty QTcF a 6 subjektů (12 %) zaznamenalo změnu 30 ms až 60 ms od výchozího stavu (viz bod 4.4 a bod 4.8).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tivozanibem u všech podskupin pediatrické populace s pokročilým renálním karcinomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání tivozanibu jsou maximální hladiny v séru dosaženy po přibližně 2 až 24 hodinách. Po jedné dávce 1 340 mikrogramů byla průměrná C_{max} 10,2 až 25,2 ng/ml napříč studiemi se zdravými subjekty a pacienty. AUC_{0-inf} jedné dávky u zdravých dobrovolníků, kterým byla podána dávka 1 340 mikrogramů tivozanibu, byla 1 950 až 2 491 ng.h/ml. Po podávání dávky 1 340 mikrogramů tivozanibu jednou denně po dobu 21 nebo 28 dnů pacientům s RCC, byla C_{max} 67,5 až 94,3 ng/ml a AUC_{0-24} byla 1 180 až 1 641 ng.h/ml. Expozice je úměrná dávce mezi 890 až 1 340 mikrogramy a závisí na dávce v širším rozmezí 450 mg až 1 790 mikrogramů. Akumulace v ustáleném stavu je přibližně 6 až 7x vyšší než expozice pozorovaná při hladinách s jednou dávkou. Clearance je u akutního a chronického podávání podobná, což nenaznačuje žádné změny ve farmakokinetice závislé na čase.

Při hodnocení tivozanibu ve studiích hodnotících vliv jídla u zdravých subjektů, snížilo jídlo s vysokým obsahem tuku nejvyšší sérové koncentrace (C_{max}) o 23,4 % v porovnání se stavem nalačno. Nebyl pozorován žádný vliv jídla na celkovou expozici (AUC). Na základě těchto údajů lze tivozanib podávat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

Distribuce

Studie *in vitro*, sledující vázání na proteiny, prokázaly, že tivozanib se ve > 99 % váže na proteiny v plazmě. Nebyla pozorována závislost vázání na plazmatické proteiny na koncentraci v rozmezí 0,1 až 5 μ mol/l tivozanibu. Albumin je hlavní vazebnou složkou vázající tivozanib v lidské plazmě. Studie *in vitro* prokázaly, že tivozanib není ani substrátem ani inhibitorem vícelékové efluxní pumpy, P-glykoproteinu. Studie *in vitro* naznačují, že tivozanib je inhibitorem střevního BCRP.

Biotransformace

In vitro studie metabolismu naznačují, že CYP3A4 a CYP1A1 jsou schopny metabolizovat tivozanib. Nezměněný tivozanib je hlavní cirkulující formou molekuly a po expozici rovné nebo vyšší než 10 % celkové expozice radioaktivitě nebyly v séru zjištěny žádné hlavní metabolity. Vzhledem k tomu, že CYP1A1 je primárně exprimován extrahepatálními tkáněmi, např. plicemi a střevem, nebylo považováno za pravděpodobné, že by se tato izoforma výrazně účastnila jaterního metabolismu.

In vitro studie prokázaly, že metabolity tivozanibu mohou procházet biotransformací zprostředkovanou UGT dráhami UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 a UGT1A10. Přímá N-glukuronidace tivozanibu byla *in vitro* minoritní metabolickou cestou.

Eliminace

Po chronickém podávání tivozanibu u pacientů s RCC po dobu 21 dnů s následnými 7 dny bez podávání tivozanibu je C_{min} tivozanibu přibližně 16,0 až 30,9 ng/ml.

Ve studiích, které hodnotily konečnou fázi eliminace, měl tivozanib průměrný poločas $t_{1/2}$ 4,5 až 5,1 dnů. Po jedné perorální dávce [^{14}C] tivozanibu, bylo zjištěno 79 % radioaktivity ve stolici a přibližně 12 % bylo nalezeno v moči jako metabolity. V moči nebyl zjištěn žádný nezměněný tivozanib, což naznačuje, že by tivozanib nepodléhá renální exkreci. [^{14}C] tivozanib byl ve stolici převažující složkou související s lékem. Ve stolici nebyly zjištěny žádné metabolity obsahující [^{14}C] v množství větším než 10 % dávky.

Zvláštní populace pacientů

Věk, pohlaví a rasa

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyl zjištěn klinicky významný vliv věku, pohlaví ani rasy na farmakokinetiku tivozanibu.

Porucha funkce jater

Výsledky studie s jednou dávkou hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost a snášenlivost tivozanibu u subjektů s poruchou funkce jater ukázaly, že napříč celým obdobím měření se tivozanib vylučoval pomaleji u subjektů se středně těžkou (třída B dle Childa-Pugha) až těžkou (třída C dle Childa-Pugha) poruchou funkce jater. Expozice tivozanibu se zvýšila u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (průměrná $AUC_{0-\infty}$ 4,0krát) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (průměrná $AUC_{0-\infty}$ 2,6krát). S lehkou (třída A dle Childa-Pugha) poruchou funkce jater (průměrná $AUC_{0-\infty}$ 1,2krát) nebylo pozorováno významné zvýšení v expozici. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno používat tivozanib opatrně a snížit dávku na jednu 1 340mikrogramovou tobolku každý druhý den. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nemá být tivozanib používán (viz bod 4.2 a bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Klinické studie s tivozanibem byly prováděny u pacientů s RCC se sérovou koncentrací kreatininu ≤ 2 násobek horního limitu normy, včetně pacientů, kteří mohli podstoupit předchozí nefrektomii. Ačkoli vliv další poruchy renální funkce na celkové odstraňování tivozanibu není znám, jedna klinická studie prokázala, že močí není vylučován žádný nezměněný tivozanib, což naznačuje, že tivozanib neprochází renální exkrecí. Na základě populační farmakokinetické analýzy, týkající se expozice tivozanibu, není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky. Zkušenosti s použitím tivozanibu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené a je na místě opatrnost.

In vitro studie CYP a UGT

In vitro studie s tivozanibem naznačují, že se nejedná o induktor enzymu CYP. *In vitro* studie, prováděné na mikrozomech a hepatocytech z lidských jater, hodnotící aktivitu CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4 naznačily, že tivozanib je slabý inhibitor CYP2B6 a CYP2C8. Podle IC_{50} *in vitro* a nevázané C_{max} *in vivo* není pravděpodobné, že by tivozanib klinicky významným způsobem vzájemně reagoval s aktivními substancemi, které jsou metabolizovány těmito drahami.

Studie prováděné *in vitro* prokázaly, že tivozanib není silným inhibitorem metabolických aktivit UGT (UDP-glukuronosyltransferázy), a klinicky významné lékové interakce nejsou s přípravky metabolizovanými těmito drahami pravděpodobné.

In vitro studie transportních mechanismů

Studie *in vitro* prokázaly, že tivozanib není ani substrát ani inhibitor transportních proteinů MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 a BSEP. Tivozanib navíc *in vitro* neinhiboval OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 a MATE2-K a ani nebyl substrátem MRP2 a BCRP.

Tivozanib inhibuje *in vitro* transportní protein BCRP v koncentracích, které pravděpodobně omezují vliv na intestinální aktivitu BCRP *in vivo*.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly zjištěny u zvířat při hladinách expozice podobných hladinám klinické expozice a s možným významem pro klinické použití.

Ve studiích toxicity s opakovanou dávkou u potkanů byly pozorovány abnormality na rostoucích řezácích (tenké křehké zuby, vypadávání zubů, malokluze) při dávkách přibližně 2krát vyšších než vypočtená ekvivalentní dávka pro člověka, a byla pozorována hypertrofie růstové ploténky u dávek přibližně 0,7 až 7krát vyšších než vypočtená ekvivalentní dávka pro člověka. Ukázalo se, že tivozanib vyvolává hypertrofii růstové ploténky, má za následek chybějící žluté tělísko a nedozrávající folikuly u makaka jávského u hladin dávek, které vedly ke stejné expozici, jako je expozice pozorovaná u doporučené klinické dávky.

Reprodukce, mutagenese a narušená fertilita

Tivozanib může mít negativní vliv na fertilitu člověka. V neklinických studiích, která posuzovala parametry páření a fertility dospělých potkanů vedly dávky 2krát vyšší než je doporučená klinická dávka k větší hmotnosti nadvarlat a varlat, spojené s neplodností. Vyšší hmotnost varlat byla pozorována u dávky 7krát vyšší, než je doporučená klinická dávka. U potkaních samic byl pozorován nárůst neživotaschopných plodů u dávky 0,7krát vyšší, než jsou doporučené klinické dávky, zatímco hladiny dávek větší nebo rovné 2násobku doporučené klinické dávky způsobily neplodnost.

Ukázalo se, že je tivozanib teratogenní, embryotoxický a fetotoxický pro březí samice v dávkách 5krát nižších, než je doporučená klinická dávka (vztaheno na 60kg člověka). Studie s březími samičkami neprokázaly žádný účinek na zdraví matky ani embryofetální vývoj při dávkách přibližně 0,6krát vyšších, než je expozice člověka při doporučené dávce.

Kancerogeneze

Studie kancerogenity nebyly s tivozanibem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Fotivda 890 mikrogramů tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Mannitol

Magnesium-stearát

Tobolka

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Indigokarmín (E 132)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust (žlutý)
Šelak
Propylenglykol
Koncentrovaný roztok amoniaku
Oxid titaničitý (E 171)
Hlinitý lak tartrazinu (E 102)

Potiskový inkoust (modrý)
Šelak
Propylenglykol
Koncentrovaný roztok amoniaku
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Fotivda 1 340 mikrogramů tvrdé tobolky

Obsah tobolky
Mannitol
Magnesium-stearát

Tobolka
Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust (modrý)
Šelak
Propylenglykol
Koncentrovaný roztok amoniaku
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 21 tvrdých tobolek.
Balení obsahuje 1 lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Fotivda 890 mikrogramů tvrdé tobolky
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 mikrogramů tvrdé tobolky
EU/1/17/1215/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 08. 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 15/07/2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

ALMAC PHARMA SERVICES (IRELAND) LIMITED
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Fotivda 890 mikrogramů tvrdé tobolky
tivozanibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tivozanibi hydrochloridum monohydricum, což odpovídá tivozanibum 890 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje tartrazin. Další informace si přečtěte v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1215/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Fotivda 890 mikrogramů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Fotivda 890 mikrogramů tvrdé tobolky
tivozanibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tivozanibi hydrochloridum monohydricum, což odpovídá tivozanibum 890 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje tartrazin. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Fotivda 1 340 mikrogramů tvrdé tobolky
tivozanibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tivozanibi hydrochloridum monohydricum, což odpovídá tivozanibum
1 340 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

21 tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1215/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Fotivda 1340 mikrogramů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Fotivda 1 340 mikrogramů tvrdé tobolky
tivozanibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tivozanibi hydrochloridum monohydricum, což odpovídá tivozanibum
1 340 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

21 tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Fotivda 890 mikrogramů tvrdé tobolky
Fotivda 1 340 mikrogramů tvrdé tobolky
tivozanibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Fotivda a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fotivda užívat
3. Jak se přípravek Fotivda užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Fotivda uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Fotivda a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku Fotivda je tivozanib, který je inhibitorem proteinkinázy. Tivozanib snižuje přívod krve do nádoru, čímž zpomaluje růst a šíření nádorových buněk. Pracuje tak, že blokuje činnost proteinu zvaného cévní endotelový růstový faktor (anglická zkratka je VEGF). Blokováním činnosti VEGF zabraňuje tvorbě nových krevních cév.

Fotivda se používá k léčbě dospělých s nádorem ledvin v pokročilém stadiu. Používá se tam, kde dosud nebyla použita jiná léčba, např. interferon-alfa nebo interleukin-2, nebo kde tato léčba nepomohla zastavit Vaše onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fotivda užívat

Přípravek Fotivda neužívejte:

- Pokud jste alergický(á) na tivozanib nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- Jestliže užíváte třezalku tečkovanou (známou rovněž jako *Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Fotivda se poradte se svým lékařem, lékárníkem či zdravotní sestrou, pokud:

- máte vysoký **kretní tlak**.
Přípravek Fotivda může zvýšit krevní tlak. Lékař bude Váš krevní tlak pravidelně sledovat, a pokud bude příliš vysoký, může Vám buď dát lék na jeho snížení, nebo Vám sníží dávku přípravku Fotivda. Pokud ale budete mít krevní tlak stále vysoký, lékař může rozhodnout o přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Fotivda. Jestliže již užíváte přípravek k léčbě vysokého krevního tlaku a lékař Vám sníží dávku přípravku Fotivda nebo přeruší či ukončí léčbu, bude Vás pravidelně kontrolovat kvůli nízkému krevnímu tlaku.
- máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlínu ve stěně cévy.
- máte potíže s **krevními sraženinami**.
Léčba přípravkem Fotivda může zvýšit riziko tvorby krevní sraženiny (trombus) v krevních cévách, která se pak může uvolnit a může se krevním řečištěm dostat do jiné cévy, kterou ucpe. Řekněte svému lékaři, zda jste někdy měl(a) následující:
 - krevní sraženinu v plicích (s kašlem, bolestí na hrudi, náhlou dechovou nedostatečností nebo vykašláváním krve);
 - krevní sraženinu v nohách nebo rukách, oku nebo mozku (s bolestí nebo otokem rukou nebo chodidel, zhoršení vidění nebo změny v duševním stavu);
 - cévní mozkovou příhodu nebo známky a příznaky malé cévní mozkové příhody („mini-mrtvice“, tranzitorní ischemická ataka);
 - srdeční příhodu;
 - vysoký krevní tlak;
 - cukrovku (diabetes);
 - velkou operaci;
 - vícečetná poranění, např. zlomeniny kostí nebo poškození vnitřních orgánů;
 - neschopnost pohybu po delší dobu;
 - srdeční selhání, které může způsobit dechovou nedostatečnost nebo otoky kotníků;
 - neschopnost dýchat, namodralé zbarvení kůže, špiček prstů nebo rtů, neklid, úzkost, zmatenost, změněné nebo omezené vědomí, zrychlené povrchní dýchání, bušení srdce a nadměrné pocení.
- trpíte nebo jste trpěl(a) některým z těchto příznaků nebo jste léčen(a) kvůli srdečnímu selhání:
 - dušnost při námaze, nebo když ležíte;
 - pocit slabosti a únavy;
 - otok nohou (edém), kotníků a chodidel;
 - snížená schopnost provádět tělesné cvičení;
 - přetrvávající kašel nebo sípání, vykašlávání bílého nebo růžově krvavého hlenu;Během užívání tohoto přípravku budou u Vás sledovány známky a příznaky srdečního selhání. Pokud to bude nutné, může Vám lékař dávku přípravku Fotivda snížit, tuto léčbu přerušit nebo ukončit.
- jste nebo byl(a) jste léčen(a) kvůli **abnormální frekvenci a rytmus (arytmie)**. Váš lékař bude sledovat účinek přípravku Fotivda na Vaše srdce pomocí záznamu elektrické aktivity Vašeho srdce (elektrokardiogram) nebo pomocí měření hladiny vápníku, hořčíku a draslíku v krvi během léčby.
- máte **problémy s játry**
Před zahájením i během léčby přípravkem Fotivda bude lékař pravidelně sledovat, jak dobře Vám játra fungují (např. pomocí krevních testů), a v případě potřeby Vám sníží četnost užívání přípravku Fotivda (tj. budete ho užívat méně často).
- máte **potíže se štítnou žlázou nebo užíváte přípravky k léčbě štítné žlázy**. Léčba přípravkem Fotivda může způsobit, že štítná žláza pracuje méně, než je obvyklé. Lékař bude před zahájením i během léčby přípravkem Fotivda pravidelně sledovat, jak Vaše štítná žláza funguje (např.

pomocí krevních testů).

Řekněte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, pokud během užívání přípravku Fotivda:

- **Zaznamenáte dechovou nedostatečnost (dušnost) nebo otoky kotníků.**
Oznamte to lékaři okamžitě, protože se může jednat o příznaky srdečního selhání. Lékař bude tento stav sledovat a podle jeho závažnosti Vám může snížit dávku přípravku Fotivda, léčbu přípravkem Fotivda přerušit nebo zastavit.
- **Máte potíže s krvácením.**
Léčba přípravkem Fotivda může zvýšit riziko krvácení. Ihned informujte svého lékaře, pokud máte potíže s krvácením (s bolestivým otokem břicha, zvracíte krev, vykašláváte krev, máte černou stolicí, krev v moči, bolí Vás hlava nebo máte změněný duševní stav). Bude možná nutná léčba přípravkem Fotivda dočasně přerušit.
- **Laboratorní testy prokážou, že máte v moči bílkovinu.**
Lékař to bude sledovat před začátkem léčby a během ní. Na základě výsledků Vám může lékař dávku přípravku Fotivda snížit nebo léčbu přerušit či ukončit.
- **Trpíte onemocněním mozku zvaným syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (anglická zkratka je PRES)**
Okamžitě svého lékaře informujte, pokud zaznamenáte příznaky, jako je bolest hlavy, epileptické záchvaty (křeče), nedostatek energie, zmatenost, slepotu nebo jinou oční nebo neurologickou poruchu, jako je slabost v ruce nebo noze. Pokud je stanovena diagnóza PRES, lékař okamžitě ukončí léčbu přípravkem Fotivda.
- **Začnete mít kůži na dlaních a chodidlech** suchou, popraskanou, šupinatou nebo loupající se, pokud pociťujete píchání nebo mravenčení
Mohou to být příznaky stavu, který se nazývá syndrom dlaní a chodidel. Lékař bude tento stav léčit, a podle jeho závažnosti může buď snížit dávku přípravku Fotivda, nebo tuto léčbu přerušit nebo ukončit.
- **Máte příznaky proděravění zažívacího traktu nebo vytvoření píštěle** (vznik otvoru v žaludku nebo střevě nebo abnormální průchod vytvořený mezi částmi střeva), jako je např. silná bolest břicha, zimnice, horečka, pocit na zvracení nebo bolestivé ucpání střev (překážka nebo zúžení střev), průjem nebo krvácení z konečníku.
Během léčby přípravkem Fotivda bude lékař pravidelně tyto příznaky sledovat.
- **Musíte podstoupit operaci nebo jiný chirurgický zákrok.**
Pokud máte podstoupit operaci nebo chirurgický zákrok, lékař Vám doporučí, abyste dočasně přerušil(a) léčbu přípravkem Fotivda, protože může ovlivnit hojení rány.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Fotivda dětem a dospívajícím do 18 let. Tento přípravek nebyl studován u dětí a dospívajících.

Další léčivé přípravky a Fotivda

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Patří sem i rostlinné přípravky a další léky, které jste si koupil(a) bez lékařského předpisu.

Přípravek Fotivda může hůře účinkovat, pokud je užíván s jinými léky. Pokud užíváte některý z následujících přípravků, řekněte to svému lékaři. Ten se možná rozhodne, že Vaši léčbu změní:

- dexamethason (kortikosteroid ke snížení zánětu a léčbě poruch imunitního systému);
- rosuvastatin (používaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi);
- fenobarbital, fenytoin, karbamazepin (používané k léčbě epilepsie);
- nafcillin, rifampicin, rifabutin, rifapentin (antibiotika);
- třezalka tečkovaná (známá jako *Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti), protože tento rostlinný přípravek nesmíte užívat ve stejnou dobu jako přípravek Fotivda.

Těhotenství, kojení a plodnost

- **Přípravek Fotivda neužívejte, pokud jste těhotná.** Promluvte si se svým lékařem, který s Vámi probere rizika pro Vás a Vaše dítě spojená s užíváním přípravku Fotivda.
- Vy i Váš partner(ka) musíte **používat účinnou antikoncepci**. Pokud Vy nebo partner(ka) používáte hormonální antikoncepci (pilulku, implantát, náplast), **musíte** během celé léčby a další měsíc po dokončení léčby **používat dodatečnou bariérovou metodu**.
- **Během léčby přípravkem Fotivda nekojte**, neboť není známo, zda léčivá látka přípravku Fotivda přechází do mateřského mléka. Pokud již kojíte, promluvte si se svým lékařem.
- Pokud plánujete dítě, řekněte to svému lékaři, protože přípravek Fotivda může mít vliv na **plodnost** mužů i žen.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Fotivda může mít nežádoucí účinky, které mohou mít vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vyhněte se řízení motorového vozidla nebo obsluze strojů, pokud pociťujete slabost, únavu nebo závrať. Přečtěte si rovněž bod 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Přípravek Fotivda obsahuje tartrazin (E102)

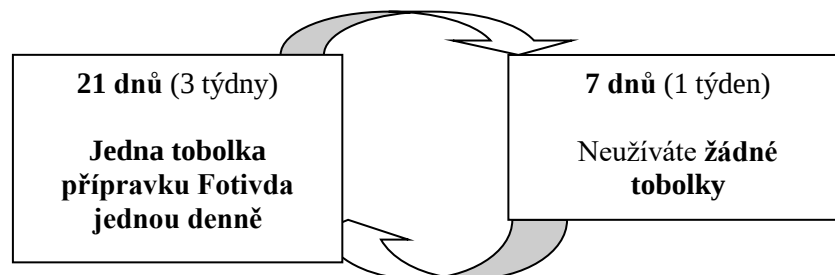
Tiskařský inkoust použitý v tobolce přípravku Fotivda 890 mikrogramů obsahuje tartrazin (E 102), který může vyvolávat alergické reakce.

3. Jak se přípravek Fotivda užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka

Doporučená dávka přípravku je jedna 1 340mikrogramová tobolka přípravku Fotivda, užívaná jednou denně po dobu 21 dnů (3 týdny) s následným 7denním obdobím (1 týdnem) bez užívání tobolek. Toto schéma se opakuje v cyklech po 4 týdnech.



Lékař Vás bude pravidelně sledovat a Vy budete normálně pokračovat v užívání přípravku Fotivda tak dlouho, dokud bude účinkovat a nebudete trpět nepříjemnými nežádoucími účinky.

Snížená dávka

Pokud zaznamenáte závažné nežádoucí účinky, lékař se může rozhodnout, že přeruší léčbu přípravkem Fotivda a/nebo sníží dávku na:

Jednu 890mikrogramovou tobolku přípravku Fotivda užívanou jednou denně po dobu 21 dnů (3 týdny) s následným 7denním obdobím (1 týdnem) bez užívání tobolek.

Toto schéma se opakuje v cyklech po 4 týdnech.

Problémy s játry

Pokud máte **problémy s játry**, lékař se může rozhodnout, že sníží četnost užívání přípravku na každý druhý den (tj. jednu 1 340mikrogramovou tobolku každý druhý den).

Užívání přípravku s jídlem a pitím

Přípravek Fotivda se musí zapíjet sklenicí vody a je možno ho užívat s jídlem či bez jídla. Tobolku polkněte vcelku. Před spolknutím tobolku nežvýkejte, nerozpouštějte ani neotvírejte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) větší dávku, než předepsanou 1 tobolku za den, oznamte to okamžitě svému lékaři. Užívání příliš velkého množství přípravku Fotivda zvyšuje pravděpodobnost nežádoucích účinků nebo jejich závažnosti, a to především vysokého krevního tlaku. **Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc**, pokud zaznamenáte zmatenost, změny duševního stavu nebo bolest hlavy. To vše jsou příznaky vysokého krevního tlaku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Fotivda

Pokud jste si zapomněl(a) vzít tobolku, **neberte** si náhradní tobolku. Pokračujte s užíváním další dávky v obvyklém čase.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tobolku.

Pokud budete po užití přípravku Fotivda zvracet, **neberte** si náhradní dávku. Pokračujte s užíváním další dávky v obvyklém čase.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Fotivda

Nepřestávejte užívat tento přípravek, dokud Vám to neřekne Váš lékař. Pokud přestanete tobolky užívat, může se Váš stav zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Vysoký krevní tlak je nejzávažnějším a velmi častým nežádoucím účinkem (viz také bod 2 „Upozornění a opatření“).

Pokud si myslíte, že **máte vysoký krevní tlak, řekněte to okamžitě svému lékaři**. K příznakům patří silné bolesti hlavy, rozmazané vidění, dušnost, změny duševního stavu, např. pocit úzkosti, zmatenost a dezorientace

Lékař Vám bude během léčby přípravkem Fotivda pravidelně kontrolovat krevní tlak. Pokud se u Vás objeví vysoký krevní tlak, lékař Vám může předepsat přípravek k léčbě vysokého krevního tlaku, snížit nebo ukončit léčbu přípravkem Fotivda.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než jednoho pacienta z 10)

- potíže s mluvením;
- průjem;
- ztráta chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti;
- bolest hlavy;
- problémy s dýcháním, dušnost během zátěže, kašel;
- únava, neobvyklá slabost, bolest (včetně úst, kostí, končetin, boku, třísel a nádoru);
- zánět v ústech, mírná bolest nebo nepříjemné pocity v ústech, nevolnost, bolest, nepříjemné pocity a napětí v břiše;
- syndrom ruka-noha se zarudnutím kůže, otokem, necitlivostí a olupováním kůže na dlaních a chodidlech;
- bolest zad;
- únava a ztráta energie.

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- snížená činnost štítné žlázy, která může vyvolat příznaky, jako je únava, netečnost (letargie), svalová slabost, pomalý srdeční rytmus, zvýšení tělesné hmotnosti;
- nespavost;
- porucha nervů včetně necitlivosti, mravenčení, citlivé kůže nebo necitlivosti a slabosti rukou a nohou;
- problémy se zrakem včetně rozmazaného vidění;
- zrychlený srdeční puls, napětí na hrudi, srdeční příhoda/snížení průtok krve srdcem, krevní sraženina v tepně (krevní céva);
- krevní sraženina v plicích. Příznaky zahrnují kašel, bolest na hrudi, náhlou dušnost nebo vykašlávání krve;
- krevní sraženina v hluboké žíle, např. v noze;
- velmi vysoký krevní tlak vedoucí k cévní mozkové příhodě; zarudnutí kůže;
- krvácení z nosu, rýma, ucpaný nos;
- nadýmání, pálení žáhy, problémy s polykáním a bolestivé polykání, bolest v krku, pocit plného žaludku, otok a bolest jazyka, zánět dásní a/nebo bolest dásní;
- změna chutí nebo ztráta chuti;
- závrať; zvonění v uších (ušní šelest), závratě a pocit točení (vertigo);
- krvácení, např. do mozku, z úst, dásní, plic, žaludku, z vředů ve střevech, z ženských pohlavních orgánů, konečníku, nadledvin;
- vykašlávání krve; zvracení krve;
- bledost a únava z nadměrného krvácení;
- zvracení, trávicí potíže, zácpa, sucho v ústech;
- svědění kůže, vyrážka, svědění těla, olupování kůže, suchá kůže, vypadávání vlasů, zarudnutí kůže včetně kůže rukou a těla, akné;
- horečka, bolest na hrudi, otok chodidel a nohou, zimnice a nízká tělesná teplota;
- bolest kloubů, bolest svalů;
- zvýšené množství bílkovin v moči;
- abnormální výsledky krevních testů funkce jater, slinivky břišní, ledvin a štítné žlázy;
- zánět slinivky břišní způsobující těžkou bolest břicha, která může vystřelovat do zad.

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100)

- hnisavá vyrážka, plísňové infekce;
- snadná tvorba modřin, krvácení do kůže;
- nadměrná činnost štítné žlázy (která může vyvolat příznaky, jako je zvýšená chuť k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, nesnášenlivost tepla, zvýšené pocení, třes, rychlý srdeční tep, zvětšená štítná žláza);
- zvýšený počet červených krvinek;
- ztráta paměti;

- dočasně snížený tok krve do mozku;
- slzící oči;
- zalehlé uši;
- nedostatečný tok krve cévami v srdci;
- peptický vřed v tenkém střevě;
- červená, oteklá a bolavá kůže, puchýře na kůži, nadměrné pocení, kopřivka;
- svalová slabost;
- otok nebo podráždění sliznic;
- abnormální elektrokardiogram (EKG), rychlý a/nebo nepravidelný srdeční tep;
- srdeční selhání. Příznaky zahrnují dušnost nebo otok kotníků. Otok plic způsobený hromaděním tekutiny.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)

- syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). Příznaky zahrnují bolest hlavy, epileptické záchvaty (křeče), nedostatek energie, zmatenost, slepotu nebo jiné poruchy zraku a neurologické poruchy.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Fotivda uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Fotivda obsahuje

Fotivda 890 mikrogramů tvrdé tobolky

Léčivou látkou je tivozanibum. Jedna tobolka obsahuje tivozanibi hydrochloridum monohydricum, což odpovídá tivozanibum 890 mikrogramům.

Dalšími složkami jsou:

- Obsah tobolky: mannitol, magnesium-stearát.
- Tobolka: želatina, oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132), žlutý oxid železitý (E 172).
- Žlutý potiskový inkoust: šelak, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, oxid titaničitý (E 171), hlinitý lak tartrazinu (E 102) (viz bod 2 „Přípravek Fotivda obsahuje tartrazin (E 102)“).

- Modrý potiskový inkoust: šelak, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Fotivda 1 340 mikrogramů tvrdé tobolky

Léčivou látkou je tivozanibum. Jedna tobolka obsahuje tivozanibi hydrochloridum monohydricum, což odpovídá tivozanibum 1 340 mikrogramů.

Dalšími složkami jsou:

- Obsah tobolky: mannitol, magnesium-stearát.
- Tobolka: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172).
- Modrý potiskový inkoust: šelak, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Jak přípravek Fotivda vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky Fotivda 890 mikrogramů mají tmavě modré neprůhledné víčko a jasně žluté neprůhledné tělo, s potiskem „TIVZ“ žlutým inkoustem na víčku a „LD“ tmavě modrým inkoustem na těle.

Tvrdé tobolky Fotivda 1 340 mikrogramů mají jasně žluté neprůhledné víčko a jasně žluté neprůhledné tělo, s potiskem „TIVZ“ tmavě modrým inkoustem na víčku a „SD“ tmavě modrým inkoustem na těle.

Tobolky Fotivda 890 mikrogramů a Fotivda 1 340 mikrogramů jsou k dispozici v balení obsahujícím 21 tobolek v HDPE lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Držitel rozhodnutí o registraci

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nizozemsko

Výrobce

ALMAC PHARMA SERVICES (IRELAND) LIMITED
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

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