

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fotivda 890 μικρογραμμαμάρια σκληρά καψάκια
Fotivda 1340 μικρογραμμαμάρια σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Fotivda 890 μικρογραμμαμάρια σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική tivozanib ισοδύναμη με 890 μικρογραμμαμάρια tivozanib.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει ίχνη ταρταζίνης (E102) (8-12% της σύνθεσης της κίτρινης μελάνης εκτύπωσης) (βλ. παράγραφο 4.4).

Fotivda 1340 μικρογραμμαμάρια σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική tivozanib ισοδύναμη με 1340 μικρογραμμαμάρια tivozanib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Fotivda 890 μικρογραμμαμάρια σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο με σκούρο μπλε αδιαφανές κάλυμμα και λαμπερό κίτρινο αδιαφανές σώμα, με τύπωμα "TIVZ" με κίτρινο μελάνι στο καπάκι και "LD" με σκούρο μπλε μελάνι στο σώμα.

Fotivda 1340 μικρογραμμαμάρια σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο με λαμπερό κίτρινο αδιαφανές καπάκι και φωτεινό κίτρινο αδιαφανές σώμα, με τύπωμα "TIVZ" με σκούρο μπλε μελάνι στο καπάκι και "SD" με σκούρο μπλε μελάνι στο σώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fotivda ενδείκνυται για πρώτης γραμμής θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο Νεφροκυτταρικό Καρκίνωμα (RCC) και για ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσιάζουν αναστολή των παραγόντων VEGFR και mTOR κατά την εξέλιξη της νόσου μετά από μία προηγούμενη θεραπεία με κυτοκίνη για προχωρημένο RCC.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Fotivda θα πρέπει να επιβλέπεται από γιατρό πεπειραμένο στη χορήγηση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση tivozanib είναι 1340 μικρογραμμάρια μία φορά ημερησίως για 21 ημέρες, ακολουθούμενη από μια περίοδο 7 ημερών διακοπής έως ότου συμπληρωθεί ένας πλήρης κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων.

Αυτό το πρόγραμμα θεραπείας θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα δεν παρατηρείται εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Δεν πρέπει να λαμβάνεται περισσότερο από μία δόση Fotivda ανά ημέρα.

Τροποποιήσεις της δόσης

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή και/ή μείωση της δόσης της θεραπείας με tivozanib. (βλ. Παράγραφο 4.4). Στην πιλοτική μελέτη, η δόση μειώθηκε στα περιστατικά 3^{ου} Βαθμού και διακόπηκε στα περιστατικά 4^{ου} Βαθμού.

Όταν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης, η δόση της tivozanib μπορεί να μειωθεί στα 890 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα με το κανονικό πρόγραμμα θεραπείας 21 ημερών από την έναρξη χορήγησης της δόσης, ακολουθούμενη από μια περίοδο 7-ήμερης διακοπής.

Παράλειψη δόσης

Σε περίπτωση παράλειψης δόσης δεν πρέπει να λαμβάνεται δόση αντικατάστασης για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Η επόμενη δόση πρέπει να λαμβάνεται την επόμενη προγραμματισμένη ώρα.

Σε περίπτωση εμέτου δόση αντικατάστασης δεν πρέπει να λαμβάνεται. Η επόμενη δόση πρέπει να λαμβάνεται την επόμενη προγραμματισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της tivozanib σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της tivozanib στον παιδιατρικό πληθυσμό με ένδειξη προχωρημένου Νεφροκυτταρικού Καρκινώματος.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω περιορισμένης εμπειρίας και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με την tivozanib σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να προβούν σε εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), της χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης (AP), για τον προσδιορισμό της ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη, αλλά και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tivozanib.

Η tivozanib δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μόνο με ένα καψάκιο tivozanib 1340 μικρογραμμάτων κάθε δεύτερη ημέρα, καθώς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω αυξημένης έκθεσης με τη δόση 1340 μικρογραμμάτων την ημέρα (βλ. Παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη χορήγηση της tivozanib σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Η tivozanib πρέπει να χρησιμοποιείται με

προσοχή σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και με προσεκτική παρακολούθηση της ανεκτικότητας.

Τρόπος χορήγησης

Το Fotivda προορίζεται για στοματική χρήση.

Το Fotivda μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό και δεν πρέπει να ανοίγονται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*) (βλ. Παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπέρταση

Σε κλινικές μελέτες με tivozanib, έχει εμφανιστεί υπέρταση (συμπεριλαμβανομένης της επίμονης σοβαρής υπέρτασης) (βλ. Παράγραφο 4.8). Σε περίπου το ένα τρίτο των ασθενών, η υπέρταση αναπτύχθηκε εντός των πρώτων 2 μηνών θεραπείας. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται καλά πριν την έναρξη της χορήγησης της tivozanib. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να θεραπεύονται όπως απαιτείται με αντι-υπερτασική θεραπεία σύμφωνα με την κλασική ιατρική πρακτική. Σε περίπτωση επίμονης υπέρτασης, παρά τη χρήση αντι-υπερτασικής θεραπείας, η δόση της tivozanib πρέπει να μειωθεί ή η θεραπεία να διακοπεί και να ξεκινήσει εκ νέου σε χαμηλότερη δόση όταν ελεγχθεί η αρτηριακή πίεση, σύμφωνα με το ιατρικό συμπέρασμα (βλέπε παράγραφο 4.2). Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις επίμονης σοβαρής υπέρτασης, σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (βλέπε παρακάτω) ή άλλων επιπλοκών της υπέρτασης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντι-υπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να παρακολουθούνται ακόμη για υπόταση όταν η tivozanib διακόπτεται.

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σε κλινικές μελέτες με tivozanib, έχουν εμφανισθεί αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ATEs) (βλ. Παράγραφο 4.8). Οι παράγοντες κινδύνου για ATE περιλαμβάνουν κακοήθεις νόσους, ηλικία > 65 ετών, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα, υπερχοληστερολαιμία και προηγούμενη θρομβοεμβολική ασθένεια. Η tivozanib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που έπασχαν από ATE κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 6 μηνών από την έναρξη της κλινικής μελέτης. Η tivozanib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ή έχουν ιστορικό τέτοιων επεισοδίων (όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο).

Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σε κλινικές μελέτες με tivozanib, έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (VTE's), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής και της βαθιάς φλεβικής θρόμβωσης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι παράγοντες κινδύνου για VTE περιλαμβάνουν σοβαρή χειρουργική επέμβαση, πολλαπλά τραύματα, προγενέστερα VTE, προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία, καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια και παρατεταμένη ακινησία. Η χρήση της tivozanib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που έπασχαν από VTE κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 6 μηνών από την έναρξη της κλινικής μελέτης. Η απόφαση θεραπείας, ειδικά σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για VTE, θα πρέπει να βασίζεται σε μεμονωμένη αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου ασθενούς.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε κλινικές μελέτες με tivozanib ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με διανογκυτταρικό μεταστατικό καρκίνο νεφρών (RCC), έχει αναφερθεί καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. Παράγραφο 4.8). Τα σημάδια ή τα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη

διάρκεια της θεραπείας με tivozanib. Η αντιμετώπιση περιστατικών καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή, μόνιμη διακοπή ή και μείωση της δόσης της θεραπείας με tivozanib, καθώς και θεραπεία πιθανών υποκείμενων αιτιών καρδιακής ανεπάρκειας, π.χ. υπέρτασης.

Αιμορραγία

Σε κλινικές μελέτες με tivozanib, έχουν αναφερθεί αιμορραγικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.8). Η tivozanib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ή έχουν ιστορικό αιμορραγίας. Εάν οποιαδήποτε αιμορραγία απαιτεί ιατρική παρέμβαση, η tivozanib πρέπει να διακόπτεται προσωρινά.

Πρωτεϊνουρία

Σε κλινικές μελέτες με tivozanib έχει αναφερθεί πρωτεϊνουρία (βλ. Παράγραφο 4.8). Συνστήνεται παρακολούθηση της πρωτεϊνουρίας πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν 2^{ου} (> 1.0-3.4 g/24 ώρες) ή 3^{ου} ($\geq$ 3.5 g/24 ώρες), βαθμού πρωτεϊνουρία (Εθνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (NCI CTCAE) η δόση της tivozanib θα πρέπει να μειώνεται ή η θεραπεία να διακόπτεται προσωρινά. Εάν ο ασθενής αναπτύξει πρωτεϊνουρία 4^{ου} βαθμού (νεφρωσικό σύνδρομο), η tivozanib θα πρέπει να διακόπτεται. Οι παράγοντες κινδύνου για πρωτεϊνουρία περιλαμβάνουν υψηλή αρτηριακή πίεση.

Ηπατοτοξικότητα

Σε κλινικές μελέτες με tivozanib, έχουν αναφερθεί αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (ALT, AST) και της χολερυθρίνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των αυξήσεων AST και ALT δεν συνοδεύτηκε από ταυτόχρονη αύξηση της χολερυθρίνης. Οι τιμές AST, ALT, χολερυθρίνη και AP θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με tivozanib, λόγω του δυνητικού κινδύνου ηπατοτοξικότητας (βλ. Παράγραφο 4.2).

Η tivozanib δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Σε κλινικές μελέτες, επιβεβαιώθηκε μία περίπτωση εμφάνισης PRES μετά τη θεραπεία με tivozanib (βλ. Παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μια νευρολογική διαταραχή που μπορεί να παρουσιάσει κεφαλαλγία, κρίση, λήθαργο, σύγχυση, τύφλωση και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Μπορεί να παρουσιαστεί ήπια έως σοβαρή υπέρταση. Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του PRES. Η tivozanib πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν σημάδια ή συμπτώματα PRES. Η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με tivozanib σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει PRES δεν είναι γνωστή και η tivozanib θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Δερματική αντίδραση χειρός-ποδιού (HFSR)

Σε κλινικές μελέτες με tivozanib έχει αναφερθεί δερματική αντίδραση χειρός-ποδιού (σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας). Τα περισσότερα περιστατικά στις πέντε μελέτες μονοθεραπείας με Νεφροκυτταρικό Καρκίνωμα ήταν CTC 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού ($\geq$ CTC 3^{ου} βαθμού παρατηρήθηκε σε <2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με tivozanib) και δεν υπήρξαν σοβαρά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.8). Η αντιμετώπιση ασθενών που πάσχουν από HFSR μπορεί να περιλαμβάνει τοπικές θεραπείες για συμπτωματική ανακούφιση με εξέταση της προσωρινής διακοπής ή/και μείωσης της δόσης θεραπείας ή, σε σοβαρές ή επίμονες περιπτώσεις, μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

Παρατεταμένο διάστημα QT

Σε κλινικές μελέτες με tivozanib έχει αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT/QTc (βλέπε παράγραφο 4.8 και παράγραφο 5.1). Η παράταση του διαστήματος QT/QTc μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες. Συνιστάται η tivozanib να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT ή άλλης σχετικής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου και σε εκείνους που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QT. Η συνήθης και περιοδική παρακολούθηση των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων και η διατήρηση των ηλεκτρολυτών (π.χ. ασβέστιο, μαγνήσιο, κάλιο) στο φυσιολογικό εύρος συνιστάται.

Γαστρεντερική διάτρηση/συρίγγιο

Συνιστάται τα συμπτώματα γαστρεντερικής διάτρησης ή συρίγγιου να παρακολουθούνται περιοδικά σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας με tivozanib και η tivozanib να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο γαστρεντερικής διάτρησης ή συρίγγιου.

Επιπλοκές επούλωσης τραυμάτων

Για προληπτικούς λόγους, συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με tivozanib σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις. Η απόφαση για επανέναρξη της θεραπείας με tivozanib μετά από χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασίζεται στο ιατρικό συμπέρασμα της επαρκούς επούλωσης των τραυμάτων.

Υποθυρεοειδισμός

Σε κλινικές μελέτες με tivozanib έχει αναφερθεί υποθυρεοειδισμός (βλέπε παράγραφο 4.8). Ο υποθυρεοειδισμός έχει παρατηρηθεί να συμβαίνει σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tivozanib και να αναπτύσσεται ήδη εντός δύο μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Οι παράγοντες κινδύνου για υποθυρεοειδισμό περιλαμβάνουν το προγενέστερο ιστορικό υποθυρεοειδισμού και τη χρήση αντι-θυρεοειδικών φαρμάκων.

Η λειτουργία του θυρεοειδούς πρέπει να παρακολουθείται πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tivozanib. Ο υποθυρεοειδισμός πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με την κλασική ιατρική πρακτική.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δυσφωνία, διάρροια, κόπωση, μείωση του βάρους, μείωση της όρεξης και υποθυρεοειδισμός παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να γνωρίζουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ταρτραζίνη

Το Fotivda 890 μικρογραμμάρια σκληρά καψάκια περιέχει ταρτραζίνη (E102) η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων της οδού του VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Fotivda σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Fotivda σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείξεις για ταυτόχρονη χρήση

Τα φυτικά σκευάσματα που περιέχουν βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*) αντενδείκνυνται. Εάν ένας ασθενής παίρνει ήδη βαλσαμόχορτο, αυτό πρέπει να διακοπεί πριν αρχίσει τη θεραπεία με

tivozanib. Η επίδραση του βολβού του βαλσαμόχορτου μπορεί να επιμείνει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με βαλσαμόχορτο (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Σε μια κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση μονής δόσης 1340 μικρογραμμάτων tivozanib με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 σε σταθερή κατάσταση (ριφαμπίνη 600 mg μία φορά την ημέρα) μείωσε τη μέση ημιζωή της tivozanib από 121 σε 54 ώρες η οποία συσχετίστηκε με μείωση της μονής δόσης AUC_{0-∞} κατά 48% συγκριτικά με την AUC_{0-∞} απουσία ριφαμπίνης. Οι μέσες τιμές C_{max} και AUC_{0-24hr} δεν επηρεάστηκαν σημαντικά (8% αύξηση και 6% μείωση αντίστοιχα). Οι κλινικές επιδράσεις των ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 σε επαναλαμβανόμενη ημερήσια δοσολογία tivozanib δεν έχουν μελετηθεί, αλλά ενδεχομένως ο μέσος χρόνος για την επίτευξη σταθερής κατάστασης και η μέση σταθερή συγκέντρωση στον ορό της tivozanib μπορεί να μειωθεί λόγω της μείωσης της ημιζωής. Συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση tivozanib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4, εάν χρησιμοποιείται, να γίνεται με προσοχή. Οι μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4 δεν αναμένεται να έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην tivozanib.

Αναστολείς του CYP3A4

Σε μια κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση tivozanib με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, κετοконаζόλη (400 mg άπαξ ημερησίως) δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της tivozanib στον ορό (C_{max} ή AUC). Επομένως, η έκθεση στην tivozanib είναι απίθανο να αλλοιωθεί από τους αναστολείς του CYP3A4.

Φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία η εντερική απορρόφηση περιορίζεται από τη BCRP

Η tivozanib αναστέλλει την πρωτεΐνη μεταφορέα BCRP in vitro, αλλά η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη (βλ. Παράγραφο 5.2). Πρέπει να δίδεται προσοχή στην περίπτωση που η tivozanib συγχωρηγείται με ροσουβαστατίνη. Εναλλακτικά μια στατίνη που δεν υπόκειται σε περιορισμό της εντερικής απορρόφησης από τη BCRP πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν.

Αντισυλληπτικά

Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό αν η tivozanib μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών και επομένως οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού (βλ. Παράγραφο 4.6).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν να μένουν έγκυες υπό tivozanib. Οι γυναίκες σύντροφοι ανδρών ασθενών που λαμβάνουν tivozanib θα πρέπει επίσης να αποφεύγουν την κύηση. Αποτελεσματικές μέθοδοι αντισύλληψης πρέπει να χρησιμοποιούνται από άνδρες και γυναίκες ασθενείς και τους συντρόφους τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό αν η tivozanib μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών και συνεπώς οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της tivozanib σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η tivozanib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν η tivozanib χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια λήψης tivozanib, ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο πρέπει να εξηγηθεί στην ασθενή.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η tivozanib απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά υπάρχει η πιθανότητα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών της tivozanib σε βρέφη που θηλάζουν, οι γυναίκες δεν θα πρέπει να θηλάζουν ενώ λαμβάνουν tivozanib.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι η γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών ζώων μπορεί να επηρεαστεί από τη θεραπεία με tivozanib (βλ. Παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η tivozanib μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων, εάν παρουσιάσουν εξασθένηση, κόπωση και/ή ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tivozanib (βλ. Παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη εικόνας ασφάλειας

Τα συγκεντρωμένα δεδομένα 674 ασθενών με προχωρημένο διαυγοκυτταρικό μεταστατικό καρκίνο νεφρών (RCC) που συνέχισαν να λαμβάνουν tivozanib ως αρχική δοκιμαστική θεραπεία στις πέντε βασικές μελέτες μονοθεραπείας RCC έχουν αξιολογηθεί στη συνολική εκτίμηση της ασφάλειας και ανεκτικότητας της tivozanib.

Η πιο σημαντική σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η υπέρταση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού περιλαμβάνουν υπέρταση (47.6%), δυσφωνία (26.9%), κόπωση (25.8%) και διάρροια (25.5%).

Στις μελέτες μονοθεραπειών RCC πέντε βασικών μελετών, η tivozanib διακόπηκε σε σύνολο 20 ασθενών (3%) λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, που συνήθως οφείλονται στην υπέρταση (0.4%), επίμονη σοβαρή υπέρταση (0.3%) ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (0.3%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη μείωση/διακοπή της δόσης της tivozanib ήταν η υπέρταση (4.7%), η διάρροια (3.1%), η κόπωση (1.8%).

Σε ασθενείς που έλαβαν tivozanib ως αρχική θεραπεία, υπήρξαν τρεις ανεπιθύμητες ενέργειες με έκβαση το θάνατο. Μία ήταν ανεξέλεγκτη υπέρταση στον καθορισμό μιας ύποπτης υπερδοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.9) και δύο αναφέρθηκαν απλώς ως θάνατος.

Συνοπτική παρουσίαση των ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν tivozanib ως αρχική δοκιμαστική θεραπεία στις πέντε μελέτες μονοθεραπείας RCC συγκεντρώθηκαν και παρατίθενται παρακάτω από την MedDRA ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC) και, συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές, ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε SOC, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών (παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας τις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των αιτιοτήτων)

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Μυκητιασικές λοιμώξεις Φλυκταινώδες εξάνθημα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Θρομβοπενία Αύξηση αιμοσφαιρίνης		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υποθυρεοειδισμός	Υπερθυρεοειδισμός Βρογχική ¹		

<u>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</u>	<u>Πολύ Συχνές</u>	<u>Συχνές</u>	<u>Όχι Συχνές</u>	<u>Σπάνιες</u>	<u>Μη γνωστές</u>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Ανορεξία			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Περιφερική νευροπάθεια ² ΖάληΔυσγενεσία ³	Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιοΜειωμένη μνήμη ⁴	Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES) ⁵	
Οφθαλμικές διαταραχές		Διαταραχές όρασης ⁶	Αυξημένη δακρύρροια		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		ΤίγγοιΕμβοές	Συμφόρηση ωτός		
Καρδιακές διαταραχές		Έμφραγμα μυοκαρδίου (οξεία)/ ισχαιμία ⁷ Στηθάγχη Ταχυκαρδία ⁸	Πνευμονικό οίδημα Ανεπάρκεια της στεφανιαίας αρτηρίας Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα		
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Αιμορραγία ⁹ Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια ¹⁰ Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια ¹¹ Επίμονη σοβαρή υπέρταση ¹² Ερυθρότητα ¹³			Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια ¹⁴ ΔυσφωνίαΒήχας	ΕπίσταξηΡινορροιαΡινική συμφόρηση			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος ¹⁵ ΝαυτίαΔιάρροιαΣτοματίτιδα ¹⁶	Παγκρεατίτιδα ¹⁷ Δυσφαγία ¹⁸ ΈμετοςΓαστροοισοφαγική παλινδρόμησηΚοιλιακή ή διάταση Γλωσσίτιδα ¹⁹ Ουλίτιδα ²⁰ Δυσπεψία Δυσκοιλιότητα ΞηροστομίαΜετεωρισμός	Έλκος δωδεκαδακτύλου		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένη ALT / Αυξημένη AST ²¹ Αυξημένη Γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράσηΑυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος			

<u>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</u>	<u>Πολύ Συχνές</u>	<u>Συχνές</u>	<u>Όχι Συχνές</u>	<u>Σπάνιες</u>	<u>Μη γνωστές</u>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας / Δερματική αντίδραση χειρός – ποδιού (PPE/HFS)	Απολέπιση δέρματος Ερύθημα ²² Κνησμός ²³ ΑλωπεκίαΕξάνθημα ²⁴ Ακμή ²⁵ Ξηρό δέρμα	ΚνίδωσηΔερματίτιδα ²⁶ Υπεριδρωσία Ξηροδερμία		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Άλγος πλάτης	Αρθραλγία ΜυαλγίαΜυοσκελετικό άλγος θώρακα	Μυϊκή αδυναμία		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία Αυξημένη κρεατινίνη αίματος			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Άλγος ²⁷ ΑσθένειαΚούραση	Άλγος στήθους ²⁸ Ρίγη ²⁹ ΠυρεξίαΠεριφερειακό οίδημα	Φλεγμονή του βλεννογόνου		
Παρακλινικές εξετάσεις	Μείωση βάρους	Αυξημένη Αμυλάση Αυξημένη ΛιπάσηΑυξημένη ορμόνη διέγερσης θυρεοειδούς αίματος			

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας τις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των αιτιοτήτων,

Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί:

- 1 Βρογχοκήλη συμπεριλαμβανομένης της τοξικής οξώδους βρογχοκήλης
- 2 Περιφερική νευροπάθεια συμπεριλαμβανομένης της υπεραισθησίας, της υποαισθησίας, της μονονευροπάθειας, της περιφερικής νευροπάθειας, της περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας και της παραισθησίας
- 3 Δυσγευσία συμπεριλαμβανομένης της αγευσίας, της δυσγευσίας και της υπογευσίας
- 4 Μειωμένη μνήμη συμπεριλαμβανομένης της αμνησίας και της εξασθένησης της μνήμης.
- 5 Δεν παρατηρήθηκε PRES σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tivozanib στις πέντε μελέτες μονοθεραπείας RCC. Ένας ασθενής παρουσίασε PRES 4^{ου} βαθμού και υπέρταση στη Μελέτη AV-951-09-901
- 6 Διαταραχές όρασης συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης οπτικής οξύτητας, της θολής όρασης και της οπτικής διαταραχής
- 7 Έμφραγμα μυοκαρδίου (οξύ) / ισχαιμία συμπεριλαμβανομένου του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, της ισχαιμίας και του εμφράγματος του μυοκαρδίου
- 8 Ταχυκαρδία συμπεριλαμβανομένης της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας, της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας, της ταχυκαρδίας και της παροξυσμικής ταχυκαρδίας
- 9 Αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας των επινεφριδίων, της πρωκτικής αιμορραγίας, της αιμορραγίας του τραχήλου της μήτρας, της αιμορραγίας του δωδεκαδακτυλικού έλκους, της αιμορραγίας των ούλων, της αιματέμεσης, της αιμόπτυσης, της αιμορραγικής αναιμίας, της αιμορραγικής οξείας γαστρίτιδας, του αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, της αιμορραγίας του στόματος, της πνευμονικής αιμορραγίας και της αιμορραγίας του αναπνευστικού συστήματος.
- 10 Αρτηριακή θρομβοεμβολή συμπεριλαμβανομένου του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου της αρτηριακής θρόμβωσης, του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της παροδικής ισχαιμικής επίθεσης
- 11 Φλεβική θρομβοεμβολή συμπεριλαμβανομένης της βαθιάς φλεβικής θρόμβωσης, της φλεβικής εμβολής και της πνευμονικής εμβολής
- 12 Επίμονη σοβαρή υπέρταση συμπεριλαμβανομένης της υπερτασικής κρίσης
- 13 Ερυθρότητα συμπεριλαμβανομένων των εξάψεων
- 14 Δύσπνοια συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας στην κόπωση
- 15 Κοιλιακό άλγος συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής δυσφορίας, του κοιλιακού άλγους, του κάτω και άνω κοιλιακού άλγους και της κοιλιακής δυσκαμψίας
- 16 Στοματίτιδα συμπεριλαμβανομένης της στοματικής δυσφορίας, της στοματικής διαταραχής και της στοματίτιδας
- 17 Παγκρεατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατίτιδας και της οξείας παγκρεατίτιδας
- 18 Δυσφαγία συμπεριλαμβανομένης της δυσφαγίας, της οδυνοφαγίας και του στοματοφαρυγγικού άλγους
- 19 Γλωσσίτιδα συμπεριλαμβανομένης της γλωσσίτιδας και της γλωσσοδυνίας
- 20 Ουλίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας των ούλων, της διαταραχής των ούλων, του άλγους των ούλων και της ουλίτιδας
- 21 Αύξηση της αμινοτρανσφοράς της αλανίνης (ALT) / της ασπαρτικής αμινοτρανσφοράς (AST) συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης ALT και της αυξημένης AST
- 22 Ερύθημα συμπεριλαμβανομένου του ερυθήματος, γενικευμένου ερυθήματος και του παλαμιαίου ερυθήματος
- 23 Κνησμός συμπεριλαμβανομένου του γενικευμένου κνησμού και του κνησμού

- 24 Εξάνθημα συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, του ερυθματώδους εξανθήματος, του γενικευμένου εξανθήματος, του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, του βλατιδώδους εξανθήματος και του κνησμώδους εξανθήματος
- 25 Ακμή συμπεριλαμβανομένης της ακμής και της ακμήμορφης δερματίτιδας
- 26 Δερματίτιδα συμπεριλαμβανομένης της δερματίτιδας και της φυματιώδους δερματίτιδας
- 27 Άλγος συμπεριλαμβανομένου του άλγους των οστών, του καρκινικού άλγους, του άλγους της πλάτης, του άλγους της βουβωνικής χώρας, του άλγους του στόματος, του άλγους, του ακραίου άλγους και του άλγους όγκου
- 28 Άλγος στήθους συμπεριλαμβανομένου του άλγους στήθους και του μη καρδιακού άλγους
- 29 Ρίγη συμπεριλαμβανομένων των ριγών και της υποθερμίας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπέρταση

Η υπέρταση αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 47.6% των ασθενών που λάβαιναν tivozanib ως αρχική θεραπεία. Στο 23.0% η υπέρταση ήταν CTC $\geq$ 3^{ου} Βαθμού. Η επίμονη σοβαρή υπέρταση («υπερτασική κρίση») ήταν μια ανεπιθύμητη ενέργεια στο 1.0%, CTC 3^{ου} Βαθμού ή υψηλότερη στο 0.9%. Ένας ασθενής πέθανε εξαιτίας της ανεξέλεγκτης υπέρτασης στον καθορισμό μιας ύποπτης υπερδοσολογίας.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Το PRES (επίσης γνωστό ως σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS)) επιβεβαιώθηκε σε έναν μη-RCC ασθενή μετά από περίπου 8 εβδομάδες χρήσης της tivozanib. Το PRES είναι μια νευρολογική διαταραχή που μπορεί να παρουσιάζεται με κεφαλαλγία, κρίση, λήθαργο, σύγχυση, τύφλωση και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Μπορεί να εμφανιστεί ήπια έως σοβαρή υπέρταση (βλ. Παράγραφο 4.4).

Φλεβική θρομβοεμβολή

Πνευμονική εμβολή αναφέρθηκε σε ασθενείς (0.7%) που έλαβαν tivozanib ως αρχική θεραπεία στις πέντε βασικές μελέτες μονοθεραπείας RCC με πλειονότητα CTC 3^{ου} και 4^{ου} Βαθμού (βλ. Παράγραφο 4.4). Βαθιά φλεβική θρόμβωση αναφέρθηκε επίσης σε δύο ασθενείς (0.3%) που έλαβαν αρχική θεραπεία με tivozanib.

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Οι αρτηριακές θρομβοεμβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που λάμβαναν tivozanib ως αρχική θεραπεία ήταν ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (1.0%), έμφραγμα του μυοκαρδίου (0.7%), παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (0.7%) και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (0.4%), η πλειονότητα των οποίων ήταν τουλάχιστον CTC 3^{ου} Βαθμού, συν της θρομβώσεως της λαγόνιας αρτηρίας (0.1%). Δεν υπήρξαν θάνατοι λόγω αρτηριακών θρομβοεμβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε εκείνους που έλαβαν tivozanib ως αρχική θεραπεία, αλλά ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθενή που λάμβανε δεύτερης γραμμής tivozanib είχε μοιραία έκβαση.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Πνευμονικό οίδημα αναφέρθηκε σε δύο ασθενείς (0.1%) που λάμβαναν tivozanib ως αρχική θεραπεία στις πέντε βασικές μελέτες μονοθεραπείας RCC. Και τα δύο συμβάντα ήταν CTC 3^{ου} Βαθμού (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παράταση QT/QTc

Η παράταση του διαστήματος QT αναφέρθηκε σε δύο ασθενείς (CTC 2^{ου} Βαθμού και 3^{ου} Βαθμού) στη μελέτη καρδιακής ασφάλειας της tivozanib, καμία αντίδραση δε θεωρήθηκε σοβαρή (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.1).

Υποθυρεοειδισμός

Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια για το 2.8% των ασθενών κατά την αρχική θεραπεία και ήταν CTC 2^{ου} Βαθμού ή χαμηλότερη σε όλες τις περιπτώσεις. Αναφέρθηκε ως σοβαρή σε έναν ασθενή.

Αιμορραγία

Αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στις μελέτες πυρηνικών μονοθεραπειών κατά τη διάρκεια της αρχικής θεραπείας (βλέπε Παράγραφο 4.4): .

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δύο ασθενείς έλαβαν υπερβολικές δόσεις tivozanib κατά τη διάρκεια των μελετών μονοθεραπείας. Ένας ασθενής με ιστορικό υπέρτασης παρουσίασε επιδείνωση ανεξέλεγκτης υπέρτασης που ήταν θανατηφόρος μετά από λήψη 3 δόσεων 1340 μικρογραμμαρίων tivozanib σε μία ημέρα (συνολικά 4020 μικρογραμμαρία). Δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια από τον δεύτερο ασθενή ο οποίος έλαβε 2 δόσεις 1340 μικρογραμμαρίων tivozanib σε μία ημέρα (συνολικά 2680 μικρογραμμαρία).

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της χορήγησης της tivozanib και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. Παράγραφο 4.4).

Σε περιπτώσεις υποψίας υπερβολικής δόσης, η tivozanib θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παρακολουθείται για υπέρταση και να θεραπεύεται όπως απαιτείται με την κλασική αντιυπερτασική θεραπεία.

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία ή αντίδοτο για την υπερβολική δόση tivozanib.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EK03

Μηχανισμός δράσης

Η tivozanib δεσμεύει δραστικά και επιλεκτικά όλους τους 3 υποδοχείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR) και έχει αποδειχθεί ότι παρεμποδίζει διάφορες προκαλούμενες από τον VEGF βιοχημικές και βιολογικές αποκρίσεις in vitro, συμπεριλαμβανομένης της VEGF- σύνδεσης επαγόμενης φωσφορυλίωσης και των τριών VEGFR 1, 2 και 3 και του πολλαπλασιασμού των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων. Η επόμενη πιο ισχυρά ανασταλμένη κινάση είναι το c- kit που είναι 8 φορές λιγότερο ευαίσθητο στην αναστολή από την tivozanib σε σύγκριση με τους VEGFR 1, 2 και 3. Ο VEGF είναι ένας ισχυρός μιτογόνο παράγοντας που παίζει κεντρικό ρόλο στην αγγειογένεση και την αγγειακή διαπερατότητα των ιστών του όγκου. Με την παρεμπόδιση της επαγόμενης από τον VEGF ενεργοποίησης του VEGFR, η tivozanib αναστέλλει την αγγειογένεση και την αγγειακή διαπερατότητα στους ιστούς του όγκου, με αποτέλεσμα την αναστολή της ανάπτυξης του όγκου in vivo.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της tivozanib στη θεραπεία των προχωρημένων RCC μελετήθηκε στην ακόλουθη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη.

Μελέτη AV-951-09-301

Αυτή η ελεγχόμενη κλινική μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, ανοικτή, διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III, η οποία συνέκρινε την tivozanib με τη sorafenib σε ασθενείς με προχωρημένο RCC. Πεντακόσιοι δεκαεπτά (517) ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό RCC με καθαρές κυτταρικές συνιστώσες τυχαιοποιήθηκαν (1: 1) για να λάβουν είτε tivozanib 1340 μικρογραμμαρία άπαξ

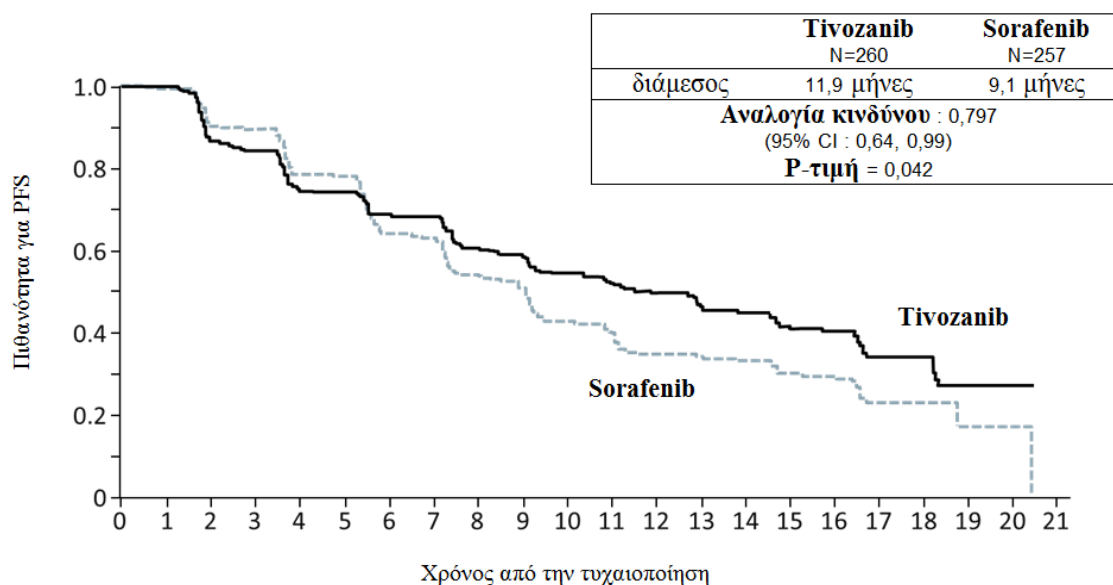
ημερησίως σε ένα πρόγραμμα 3 εβδομάδων θεραπείας ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα εκτός (πρόγραμμα 3/1) ή sorafenib 400 mg δύο φορές την ημέρα. Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε νεφρεκτομή και οι οποίοι δεν έλαβαν καμία προηγούμενη θεραπεία ή περισσότερες από μία προηγούμενες συστηματικές θεραπείες για μεταστατική ρύθμιση (ανοσοθεραπεία/χημειοθεραπεία). Δεν επιτράπηκε προηγούμενη θεραπεία με VEGF ή στοχευμένη θεραπεία Target με ραπαμυκίνη (mTOR). Η υπέρβαση του σκέλους της tivozanib επιτράπηκε σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης στους Συμπαγείς Όγκους (RECIST) και ορίστηκε ως πρόοδος σε σχέση με τη sorafenib σύμφωνα με το πρωτόκολλο μιας ξεχωριστής επεκτατικής μελέτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) με τυφλή ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) με ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση.

Ο πληθυσμός-με-πρόθεση-θεραπείας (ITT) περιελάμβανε 517 ασθενείς, 260 τυχαιοποιημένους σε tivozanib και 257 τυχαιοποιημένους σε sorafenib. Τα αρχικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν γενικά καλά ισορροπημένα στο σκέλος της tivozanib και στο σκέλος της sorafenib σε σχέση με την ηλικία (μέση ηλικία 58.2 έναντι 58.4 ετών αντίστοιχα), φύλο (71.2% έναντι 73.5% άνδρες αντίστοιχα), φυλή (95.8% έναντι 96.9% λευκοί αντίστοιχα), τη γεωγραφική περιοχή (88.1% έναντι 88.7% από την Κεντρική/Ανατολική Ευρώπη αντίστοιχα) και την προηγούμενη θεραπεία για μεταστατικό RCC (69.6% έναντι 70.8% χωρίς θεραπεία αντίστοιχα). Για το 30% των ασθενών που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία, η κυρίαρχη θεραπεία ήταν η μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, η οποία λήφθηκε από 75 ασθενείς σε θεραπεία με σκέλος tivozanib και 62 ασθενείς σε θεραπεία με σκέλος sorafenib.

Η tivozanib έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση των PFS και ORR έναντι της sorafenib σε ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση (Πίνακας 2 και Εικόνα 1).

Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη, ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση (πληθυσμός ITT)



Πίνακας 2: Ανάλυση αποτελεσματικότητας με ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση (πληθυσμός ITT)

	Tivozanib		Sorafenib		Αναλογία κινδύνου (95% CI)	P-τιμή (διαχωρισμένος ημερήσιος έλεγχος)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη [διάμεσος, μήνες (95% CI)], πληθυσμός 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
Τιμή ανταπόκρισης στόχου (95% CI), πληθυσμός ITT	N=260	33.1% (27.4, 39.2)	N=257	23.3% (18.3, 29.0)		0.014 ^Γ
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη, υπο-ομάδα χωρίς προηγούμενη θεραπεία για μεταστατικό RCC [διάμεσος, μήνες (95% CI)]	N=181	12.7 (9.1, 15.0)	N=181	9.1 (7.3, 10.8)	0.756 (0.580, 0.985) ^Δ	0.037 ^E
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη, υπο-ομάδα με μία προηγούμενη θεραπεία για μεταστατική νόσο [διάμεσος, μήνες (95% CI)]	N=78	11.9 (8.0, 16.6)	N=76	9.1 (7.2, 11.1)	0.877 (0.587, 1.309) ^Δ	0.520 ^E

- A Αναλογία κινδύνου του σκέλους της tivozanib έναντι του σκέλους της sorafenib, με βάση το διαστρωματικό μοντέλο κινδύνου Cox. Οι συντελεστές διαστρωμάτωσης είναι ο αριθμός των προηγούμενων θεραπειών (0 ή 1) και ο αριθμός των μεταστατικών θέσεων/οργάνων που εμπλέκονται (1 ή ≥ 2). Υποθέτοντας ανάλογους κινδύνους, ένας βαθμός κινδύνου μικρότερος από 1 υποδηλώνει μείωση του βαθμού κινδύνου υπέρ της tivozanib.
- B P-τιμή με βάση τη δοκιμασία ταξινόμησης διαστρωματικών λογαρίθμων. Οι συντελεστές διαστρωμάτωσης είναι ο αριθμός των προηγούμενων θεραπειών (0 ή 1) και ο αριθμός των μεταστατικών θέσεων/οργάνων που εμπλέκονται (1 ή ≥ 2).
- Γ P-τιμή βασισμένη στη διαστρωματωμένη στατιστική Cochran Mantel Haenszel (CMH). Οι συντελεστές διαστρωμάτωσης είναι ο αριθμός των προηγούμενων θεραπειών (0 ή 1) και ο αριθμός των μεταστατικών θέσεων/οργάνων που εμπλέκονται (1 ή ≥ 2).
- Δ Αναλογία κινδύνου για τις αναλύσεις υπο-ομάδων σκέλους tivozanib έναντι σκέλους sorafenib, με βάση το μη διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox. Υποθέτοντας ανάλογους κινδύνους, ένας βαθμός κινδύνου μικρότερος από 1 υποδηλώνει μείωση του βαθμού κινδύνου υπέρ της tivozanib.
- E P-τιμή για αναλύσεις υπο-ομάδων βασισμένες σε ασταθή δοκιμασία log-rank.

Το OS ήταν ένα δευτερεύον βασικό καταληκτικό σημείο στην βασική μελέτη και η ανάλυση περιελάμβανε δεδομένα από όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σημείωσαν πρόοδο με τη sorafenib και πέρασαν στη λήψη tivozanib ως μέρος της επεκτατικής μελέτης. Στον πληθυσμό ITT υπήρξε μια μικρή αριθμητική διαφορά μεταξύ των δύο σκελών όσον αφορά τη συνολική επιβίωση. Ο διάμεσος OS ήταν 28.2 μήνες (95% CI 22.5, 33.0) στο σκέλος της tivozanib σε σύγκριση με 30.8 μήνες (95% CI 28.4, 33.3) στο σκέλος της sorafenib (HR= 1.147, p = 0.276).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη (AV-951-09-301), στην οποία το 25% των ασθενών που έλαβαν tivozanib ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών, δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών (βλ. Παράγραφο 4.2).

Στις πυρηνικές μελέτες RCC, κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν συχνότερα στους ηλικιωμένους (βλ. Παράγραφο 4.4).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μία μελέτη καρδιακής ασφάλειας 50 ασθενών με προχωρημένους συμπαγείς όγκους στους οποίους χορηγήθηκαν 1340 μικρογραμμαρία tivozanib ημερησίως για 21 ημέρες, η μέση μεταβολή στο QTcF από την τιμή βάσης ήταν 6.8 ms την 21^η ημέρα δόσης. Η μέγιστη μεταβολή στο QTcF από την τιμή βάσης ήταν 9.3 ms (90% CI: 5, 13.6), η οποία εμφανίστηκε 2.5 ώρες μετά τη δόση της 21^{ης} ημέρας. Η κεντρική αλλαγή τάσης για όλες τις ημέρες μέτρησης και σε όλα τα χρονικά σημεία ήταν 2.2 ms. Κανένα άτομο δεν είχε νέα αλλαγή > 500 ms στο QTcF. 2 ασθενείς (4%) είχαν τιμές QTcF > 480 ms. Ένα άτομο (2%) είχε μια μεταβολή > 60 ms από την τιμή βάσης του QTcF και 6 άτομα (12%) είχαν μεταβολή 30 ms έως 60 ms από την τιμή βάσης (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με tivozanib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο προχωρημένο Νεφροκυτταρικό Καρκίνωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση της tivozanib, τα μέγιστα επίπεδα ορού επιτυγχάνονται μετά από περίπου 2 έως 24 ώρες. Μετά από μονή δόση 1340 μικρογραμμαρίων, η μέση C_{max} ήταν 10.2 έως 25.2 ng/mL σε μελέτες υγιών ατόμων και ασθενών. Η μονή δόση AUC_{0 inf} για υγιείς εθελοντές που έλαβαν δόση 1340 μικρογραμμαρίων tivozanib ήταν 1.950 έως 2.491 ng.hr/mL. Μετά τη χορήγηση ημερήσιας δόσης 1340 μικρογραμμαρίων tivozanib για 21 ή 28 ημέρες σε ασθενείς με RCC, η C_{max} ήταν 67.5 έως 94.3 ng / mL και η AUC_{0 24} ήταν 1.180 έως 1.641 ng.hr/mL. Η έκθεση είναι αναλογική της δόσης μεταξύ 890 και 1340 μικρογραμμαρίων και σχετική με τη δόση πάνω από το ευρύτερο φάσμα των 450 mg και 1790 μικρογραμμαρίων. Η συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 6- έως 7 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση που παρατηρείται σε επίπεδα μονής δόσης. Η κάθαρση είναι παρόμοια μεταξύ της οξείας και της χρόνιας δοσολογίας, γεγονός που υποδεικνύει ότι δεν υπάρχουν αλλαγές εξαρτώμενες από το χρόνο στο PK.

Όταν η tivozanib αξιολογήθηκε σε μια μελέτη επιδράσεων των τροφίμων σε υγιή άτομα, ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ελάττωσε τις μέγιστες συγκεντρώσεις ορού (C_{max}) κατά 23.4% σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Δεν υπήρξε καμία επίδραση της τροφής στη συνολική έκθεση (AUC). Με βάση αυτά τα δεδομένα, η tivozanib μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. Παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Οι in vitro μελέτες δέσμησης πρωτεϊνών έδειξαν ότι η tivozanib δεσμεύεται >99% στις πρωτεΐνες πλάσματος. Δεν παρατηρήθηκε εξάρτηση από τη συγκέντρωση της δέσμησης πρωτεϊνής πλάσματος πάνω από το εύρος του 0.1 έως 5 μmol/L tivozanib. Η λευκωματίνη είναι το κύριο συστατικό δέσμησης της tivozanib στο ανθρώπινο πλάσμα. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η tivozanib δεν είναι ούτε υπόστρωμα ούτε αναστολέας της αντλίας εκροής πολλαπλών φαρμάκων, της γλυκοπρωτεΐνης P. Μελέτες in vitro υποδεικνύουν ότι η tivozanib είναι αναστολέας της BCRP του εντέρου.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες μεταβολισμού in vitro έδειξαν ότι οι CYP3A4 και CYP1A1 είναι ικανοί να μεταβολίζουν την tivozanib. Η αμετάβλητη tivozanib είναι η κυριότερη κυκλοφορούσα μορφή του μορίου και δεν βρέθηκαν μείζονες μεταβολίτες στον ορό σε έκθεση ίση ή μεγαλύτερη από το 10% της ολικής ραδιενεργής έκθεσης. Καθώς ο CYP1A1 εκφράζεται κυρίως σε εξωηπατικούς ιστούς όπως ο πνεύμονας και το έντερο, θεωρήθηκε απίθανο ότι αυτή η ισομορφή μπορεί να εμπλέκεται εκτενώς στον ηπατικό μεταβολισμό.

Μελέτες in vitro έδειξαν ότι οι μεταβολίτες της tivozanib μπορούν να υφίστανται βιομετασχηματισμό UGT μέσω των οδών UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 και UGT1A10. Η άμεση N-γλυκορονιδίωση της tivozanib ήταν μια δευτερεύουσα οδός μεταβολισμού in vitro.

Αποβολή

Μετά από χρόνια χορήγηση tivozanib σε ασθενείς με RCC για 21 ημέρες, ακολουθούμενες από 7 ημέρες χωρίς χορήγηση tivozanib, η C_{min} της tivozanib είναι περίπου 16.0 έως 30.9 ng/mL. Σε μελέτες που αξιολόγησαν την τελική φάση εξάλειψης, η tivozanib έδειξε μέση τιμή t_{1/2} 4.5 - 5.1 ημέρες. Μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση [14C] tivozanib, περίπου 79% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και περίπου 12% βρέθηκε στα ούρα ως μεταβολίτης. Δεν παρατηρήθηκε αμετάβλητη tivozanib στα ούρα, γεγονός που υποδεικνύει ότι η tivozanib δεν υφίσταται νεφρική απέκκριση. [14C] Η tivozanib ήταν η κύρια ουσία που σχετίζεται με τα φάρμακα στα κόπρανα. Δεν υπήρξαν μεταβολίτες που να περιέχουν [14C] παρόντες στα κόπρανα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 10% της δόσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία, φύλο και φυλή

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας, του φύλου ή της φυλής στη φαρμακοκινητική της tivozanib.

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα αποτελέσματα της μελέτης μονής δόσης για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας και της ανεκτικότητας της tivozanib σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία δείχνουν ότι σε όλη την περίοδο μέτρησης, η tivozanib εξαλείφθηκε πιο αργά σε άτομα με μέτρια (Κατηγορίας Β κατά Child Pugh) ή σοβαρή (Κατηγορίας Γ κατά Child Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Η έκθεση στην tivozanib αυξήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (μέση AUC_{0-∞} κατά 4 φορές) και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (μέση AUC_{0-∞} κατά 2.6 φορές). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της έκθεσης σε ασθενείς με ήπια (Κατηγορίας Α κατά Child Pugh) ηπατική δυσλειτουργία (μέση AUC_{0-∞} κατά 1.2 φορές). Η tivozanib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και η δόση να μειώνεται σε ένα καψάκιο των 1340 μικρογραμμαρίων κάθε δεύτερη ημέρα. Η tivozanib δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Κλινικές μελέτες με tivozanib διεξήχθησαν σε ασθενείς με RCC με συγκέντρωση κρεατινίνης ορού ≤ 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που μπορεί να είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε νεφρεκτομή. Παρόλο που η επίπτωση της περαιτέρω αλλοίωσης της νεφρικής λειτουργίας στη συνολική διάθεση της tivozanib είναι άγνωστη, μια κλινική μελέτη έδειξε ότι η tivozanib δεν μεταφέρεται αμετάβλητη στα ούρα, γεγονός που υποδεικνύει ότι η tivozanib δεν υφίσταται νεφρική απέκκριση. Σύμφωνα με την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση της έκθεσης στην tivozanib δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η εμπειρία από τη χρήση της tivozanib σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη και συνιστάται προσοχή.

CYP και UGT in vitro μελέτες

Μελέτες in vitro με tivozanib δείχνουν ότι δεν είναι επαγωγέας ενζύμου CYP. Μελέτες in vitro που διεξήχθησαν σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα και ηπατοκύτταρα αξιολογώντας τη δραστηριότητα των CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4 έδειξαν ότι η tivozanib είναι ασθενής αναστολέας των CYP2B6 και CYP2C8. Με βάση την in vitro IC₅₀ και την in vivo μη δεσμευμένη C_{max}, η tivozanib ήταν απίθανο να αλληλεπιδράσει με κλινικά σχετιζόμενο τρόπο με δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται από αυτές τις οδούς ενζύμων.

Μελέτες που διεξήχθησαν in vitro έδειξαν ότι η tivozanib δεν είναι ισχυρός αναστολέας των μεταβολικών δραστηριοτήτων του UGT (UDP γλυκουρονοζυλτρανσφεράση) και οι κλινικά σχετικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις είναι απίθανες με τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από αυτές τις οδούς.

Μεταφορέας σε μελέτες in vitro

Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η tivozanib δεν είναι ούτε υπόστρωμα ούτε αναστολέας των πρωτεϊνών μεταφορέων MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 και BSEP. Επίσης, η tivozanib δεν ήταν ούτε in vitro αναστολέας των OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 και MATE2-K ούτε υπόστρωμα των MRP2 και BCRP.

Η tivozanib αναστέλλει την πρωτεΐνη μεταφορέα BCRP in vitro, σε συγκεντρώσεις που είναι πιθανό να περιορίσουν την επίδραση στην BCRP εντερική δραστηριότητα in vivo.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανωμαλίες σε αναπτυσσόμενους κοπήρες (λεπτά εύθραυστα δόντια, απώλεια δοντιών, κακοσμία) σε δόσεις περίπου 2 φορές μεγαλύτερες από την υπολογιζόμενη ανθρώπινη ισοδύναμη δόση και υπερτροφία στην ανάπτυξη της πλάκας παρατηρήθηκε σε δόσεις περίπου 0.7 έως 7 φορές μεγαλύτερες από την υπολογιζόμενη ανθρώπινη ισοδύναμη δόση. Η tivozanib αποδείχθηκε ότι προκαλεί υπερτροφία ανάπτυξης πλάκας, απουσία ενεργών ωχρών σωματίων και μη ωρίμανση ωοθυλακίων σε πιθήκους cynomolgus σε επίπεδα δόσης που παρήγαγαν εκθέσεις ισοδύναμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην συνιστώμενη κλινική δόση.

Αναπαραγωγή, μεταλλαξιογένεση, εξασθένηση της γονιμότητας

Η tivozanib μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα του ανθρώπου. Σε μη κλινικές μελέτες αξιολόγησης των παραμέτρων ζευγαρώματος και γονιμότητας σε αρσενικούς αρουραίους, οι >2 φορές υψηλότερες δόσεις από τη συνιστώμενη κλινική δόση, προκάλεσαν αύξηση της επιδιδυμίδας και βάρους όρχεων σχετιζόμενα με τη στειρότητα. Αυξημένο βάρος όρχεων παρατηρήθηκε σε δόση 7 φορές μεγαλύτερη από την συνιστώμενη κλινική δόση. Σε θηλυκούς αρουραίους σημειώθηκε αύξηση των μη βιώσιμων εμβρύων σε δόση 0.7 φορές τη συνιστώμενη κλινική δόση, ενώ τα επίπεδα δόσης ≥ 2 φορές υψηλότερα από τη συνιστώμενη κλινική δόση προκάλεσαν στειρότητα.

Η tivozanib αποδείχθηκε τερατογόνος και εμβρυοτοξική σε εγκύους αρουραίους σε επίπεδα δόσης 5 φορές χαμηλότερα από τη συνιστώμενη κλινική δόση (με βάση 60 kg ανθρώπου). Μελέτες σε έγκυα κουνέλια δεν έδειξαν καμία επίδραση στην υγεία της μητέρας ή στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε δόσεις περίπου 0.6 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με την tivozanib.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Fotivda 890 μικρογραμμάρια σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο καψακίων

Μαννιτόλη

Στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίων

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

Εκτύπωση μελανιού (κίτρινο)
Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Ισχυρό διάλυμα αμμωνίας
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Λάκα αργιλούχας ταρτραζίνης (E102)

Εκτύπωση μελάνης (μπλε)
Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Ισχυρό διάλυμα αμμωνίας
Λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

Fotivda 1340 μικρογραμμάρια σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο καψακίων
Μαννιτόλη
Στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίων
Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

Εκτύπωση μελάνης (μπλε)
Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Ισχυρό διάλυμα αμμωνίας
Λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή φιάλη HDPE με κάλυμμα ασφαλείας για τα παιδιά που περιέχει 21 σκληρά καψάκια.
Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιάλη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fotivda 890 μικρογραμμάρια σκληρά καψάκια
EE / 1/17/1215/001

Fotivda 1340 μικρογραμμάρια σκληρά καψάκια
EE / 1/17/1215/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24/08/2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15/07/2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<MM/EEEE>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fotivda 890 μικρογραμμαρία σκληρά καψάκια
tivozanib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική tivozanib ισοδύναμη με 890 μικρογραμμαρία tivozanib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ταρτραζίνη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Κρατήστε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EE/1/17/1215/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Fotivda 890 μικρογραμμάρια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fotivda 890 μικρογραμμαρία σκληρά καψάκια
tivozanib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑΣ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική tivozanib ισοδύναμη με 890 μικρογραμμαρία tivozanib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ταρτραζίνη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fotivda 1340 μικρογραμμάρια σκληρά καψάκια
tivozanib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική tivozanib ισοδύναμη με 1340 μικρογραμμάρια tivozanib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EE/1/17/1215/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Fotivda 1340 μικρογραμμάρια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fotivda 1340 μικρογραμμαρία σκληρά καψάκια
tivozanib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική tivozanib ισοδύναμη με 1340 μικρογραμμαρία tivozanib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ.

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Fotivda 890 μικρογραμμαρία σκληρά καψάκια
Fotivda 1340 μικρογραμμαρία σκληρά καψάκια
Tivozanib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Fotivda και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Fotivda
3. Πώς να πάρετε το Fotivda
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Fotivda
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Fotivda και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία του Fotivda είναι η tivozanib, η οποία είναι αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης. Η tivozanib μειώνει την παροχή αίματος στον καρκίνο, γεγονός που επιβραδύνει την ανάπτυξη και την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων. Λειτουργεί με την παρεμπόδιση της δράσης μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF). Ο αποκλεισμός της δράσης του VEGF προλαμβάνει το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων.

Το Fotivda χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με προχωρημένο καρκίνο νεφρού. Χρησιμοποιείται όταν άλλες θεραπείες όπως η ιντερφερόνη-άλφα ή η ιντερλευκίνη-2 είτε δεν έχουν ακόμη χρησιμοποιηθεί είτε δεν έχουν βοηθήσει στην καταστολή της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Fotivda

Μην πάρετε το Fotivda:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην tivozanib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν λαμβάνετε βαλσαμόχορτο (επίσης γνωστό ως *Hypericum perforatum*, ένα βότανο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Fotivda:

- **εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση.**
Το Fotivda μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή σας πίεση. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την αρτηριακή σας πίεση και, εάν είναι πολύ υψηλή, μπορεί να σας δώσει είτε ένα φάρμακο για να τη μειώσετε είτε να σας μειώσει τη δόση του Fotivda. Ωστόσο, αν η αρτηριακή σας πίεση παραμείνει πολύ υψηλή, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει ή να σταματήσει τη θεραπεία με το Fotivda. Εάν παίρνετε ήδη κάποιο φάρμακο για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης και ο γιατρός σας σας μειώσει τη δόση του Fotivda, διακόψει ή σταματήσει τη θεραπεία, θα ελέγχετε τακτικά για χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- Αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.
- **εάν είχατε προβλήματα θρομβοφιλίας.**
Η θεραπεία με το Fotivda μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβου αίματος στα αιμοφόρα αγγεία που θα μπορούσε να ξεφύγει και να μεταφερθεί από τη ροή του αίματος για να μπλοκάρει ένα άλλο αιμοφόρο αγγείο.
Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ ένα από τα παρακάτω:
 - θρόμβο αίματος στους πνεύμονες (με βήχα, άλγος στήθους, ξαφνική δύσπνοια ή βήχα με αίμα)
 - θρόμβο αίματος στα πόδια ή τα χέρια, τα μάτια ή τον εγκέφαλο (με άλγος ή πρήξιμο στα χέρια ή στα πόδια σας, μειωμένη όραση ή αλλαγές στην ψυχική σας κατάσταση)
 - εγκεφαλικό επεισόδιο ή σημεία και συμπτώματα ενός «μίνι-εγκεφαλικού επεισοδίου» (παροδική ισχαιμική επίθεση)
 - καρδιακή προσβολή
 - υψηλή αρτηριακή πίεση
 - διαβήτη
 - μεγάλη χειρουργική επέμβαση
 - πολλαπλές βλάβες όπως σπασμένα οστά και βλάβες στα εσωτερικά όργανα
 - αδυναμία μετακίνησης για μεγάλο χρονικό διάστημα
 - καρδιακή ανεπάρκεια με πρόκληση δύσπνοιας ή οίδημα στον αστράγαλο
 - Αδυναμία αναπνοής, υποκύανο χρώμα στο δέρμα σας, στα άκρα των δακτύλων ή στα χείλη σας, ανησυχία, άγχος, σύγχυση, αλλοιωμένη συνείδηση ή αίσθηση ευαισθητοποίησης, ταχεία, ρηχή αναπνοή, ταχυκαρδία ή υπερβολική εφίδρωση.
- **εάν πάσχετε ή εάν έχετε υποστεί οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ή λαμβάνετε θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια.**
 - Δύσπνοια (δύσπνοια) όταν ασκείστε ή όταν ξαπλώνετε
 - Αίσθηση αδυναμίας και κόπωσης
 - Οίδημα στα πόδια και τους αστραγάλους
 - Μειωμένη ικανότητα άσκησης
 - Επίμονο βήχα ή συριγμό με λευκό ή ροζ αίμο-χρωματισμένο φλέγμαΤα σημάδια και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας θα παρακολουθούνται κατά τη λήψη του φαρμάκου σας. Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να σας μειώσει τη δόση του Fotivda, να διακόψει ή να σταματήσει αυτή τη θεραπεία.
- Εάν λαβαίνετε ή έχετε λάβει θεραπεία για **μη φυσιολογική συχνότητα και ρυθμό του καρδιακού παλμού** (αρρυθμία). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την επίδραση του Fotivda στην καρδιά σας καταγράφοντας την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας (ηλεκτροκαρδιογράφημα) ή μετρώντας τα επίπεδα ασβεστίου, μαγνησίου και καλίου στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.
- **εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.**
Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Fotivda (π.χ. με αιματολογικές εξετάσεις) και, εάν χρειάζεται, μπορεί να χρειαστεί να μειώσετε τη συχνότητα λήψης του Fotivda.

- εάν έχετε **προβλήματα με τον θυρεοειδή αδένα σας ή χρησιμοποιείτε φάρμακα για τη θεραπεία θυρεοειδικής νόσου.**
Η θεραπεία με το Fotivda μπορεί να προκαλέσει κακή λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά πόσο καλά λειτουργεί ο θυρεοειδής αδένας σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Fotivda (π.χ. με εξετάσεις αίματος).

Συζητήστε με το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας ενώ παίρνετε το Fotivda:

- εάν παρουσιάσετε **δύσπνοια ή οίδημα στον αστράγαλο.**
Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας, καθώς αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Ο γιατρός σας θα το παρακολουθήσει και ανάλογα με τη σοβαρότητα μπορεί να σας μειώσει τη δόση του Fotivda, να διακόψει ή να σταματήσει τη θεραπεία με το Fotivda.
- εάν είχατε **προβλήματα αιμορραγίας.**
Η θεραπεία με το Fotivda μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Εάν εμφανίσετε προβλήματα αιμορραγίας (με επίπονο πρησμένο στομάχι (κοιλιακούς), έμετο με αίμα, βήχα με αίμα, μαύρα κόπρανα, αίμα στα ούρα, κεφαλαλγία ή αλλαγές στη διανοητική σας κατάσταση), ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Η θεραπεία με το Fotivda μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί προσωρινά.
- εάν οι εργαστηριακές εξετάσεις δείξουν ότι υπάρχει **πρωτεΐνη στα ούρα σας.**
Ο γιατρός σας θα το παρακολουθήσει στην αρχή και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας. Ανάλογα με τα αποτελέσματα, ο γιατρός σας μπορεί να σας μειώσει τη δόση του Fotivda, να διακόψει ή να σταματήσει αυτή τη θεραπεία.
- εάν υποφέρετε από μια ασθένεια του εγκεφάλου, που ονομάζεται **σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES).**
Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, κρίση, έλλειψη ενέργειας, σύγχυση, τύφλωση ή άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές όπως αδυναμία στο χέρι ή στο πόδι. Εάν διαγνωστεί PRES, ο γιατρός σας θα σταματήσει τη θεραπεία με το Fotivda.
- εάν το **δέρμα στις παλάμες των χεριών σας και τα πέλματα των ποδιών σας** παρουσιάσει ξηρότητα, ρωγμές, αποφολίδωση, ξεφλούδισμα, τσιμπήματα ή μυρμήγκιασμα.
Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας κατάστασης που ονομάζεται σύνδρομο παλαμο-πέλματιαιάς ερυθροδυσαισθησίας. Ο γιατρός σας θα θεραπεύσει την πάθηση και, ανάλογα με τη σοβαρότητα, μπορεί να μειώσει τη δόση του Fotivda, να διακόψει ή να σταματήσει αυτή τη θεραπεία.
- εάν έχετε συμπτώματα **γαστρεντερικής διάτρησης ή συριγγίου** (εμφάνιση τρύπας στο στομάχι ή στο έντερο ή ανώμαλο σχηματισμό περασμάτων μεταξύ τμημάτων του εντέρου) όπως σοβαρό άλγος στομάχου, ρίγη, πυρετό, ναυτία, έμετο ή επώδυνη απόφραξη του εντέρου, διάρροια ή αιμορραγία από το ορθό.
Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά για αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Fotivda.
- εάν πρέπει να κάνετε κάποια **εγχείρηση ή άλλη χειρουργική επέμβαση.**
Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να διακόψετε προσωρινά τη λήψη του Fotivda εάν χρειαστεί να κάνετε εγχείρηση ή κάποια χειρουργική επέμβαση, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την επούλωση του τραύματος.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε το Fotivda σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Fotivda

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει τα φυτικά φάρμακα και άλλα φάρμακα που μπορεί να έχετε αγοράσει χωρίς ιατρική συνταγή.

Το Fotivda μπορεί να λειτουργήσει λιγότερο καλά όταν λαμβάνεται με ορισμένα φάρμακα.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα. Μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη φαρμακευτική σας αγωγή:

- δεξαμεθαζόνη (ένα κορτικοστεροειδές για τη μείωση της φλεγμονής και τη θεραπεία των διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος)·
- ροσυβαστατίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα σας)
- φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας) ·
- ναφθυλλίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη (αντιβιοτικά) ·
- Βαλσαμόχορτο (επίσης γνωστό ως *Hypericum perforatum*, ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους) καθώς αυτή η φυτική θεραπεία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται παράλληλα με το Fotivda.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- **Μην πάρετε το Fotivda εάν είστε έγκυος.** Ενημερώστε το γιατρό σας, ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας τους κινδύνους λήψης του Fotivda σε εσάς και το παιδί σας.
- Τόσο εσείς όσο και ο σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε **αποτελεσματική αντισύλληψη**. Εάν εσείς ή ο σύντροφός σας παίρνετε ορμονικά αντισυλληπτικά (αντισυλληπτικό χάπι, εμφύτευμα με προγεσταγόνο ή έμπλαστρο), **πρέπει να χρησιμοποιήσετε μια πρόσθετη μέθοδο φραγμού** καθ'όλη τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και για ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- **Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Fotivda**, καθώς δεν είναι γνωστό εάν το δραστικό συστατικό του Fotivda περνά στο μητρικό γάλα. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν θηλάζετε ήδη.
- Συζητήστε με το γιατρό σας αν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, καθώς το Fotivda μπορεί να επηρεάσει τη **γονιμότητα** ανδρών και γυναικών.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Fotivda μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Αποφύγετε την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων εάν αισθάνεστε αδύναμοι, κουρασμένοι ή ζαλισμένοι. Βλ. επίσης Παράγραφο 4 "Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες".

Το Fotivda περιέχει ταρτραζίνη (E102)

Η μελάνη εκτύπωσης που χρησιμοποιείται στο καψάκιο Fotivda 890 μικρογραμμαρίων περιέχει ταρτραζίνη (E102), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

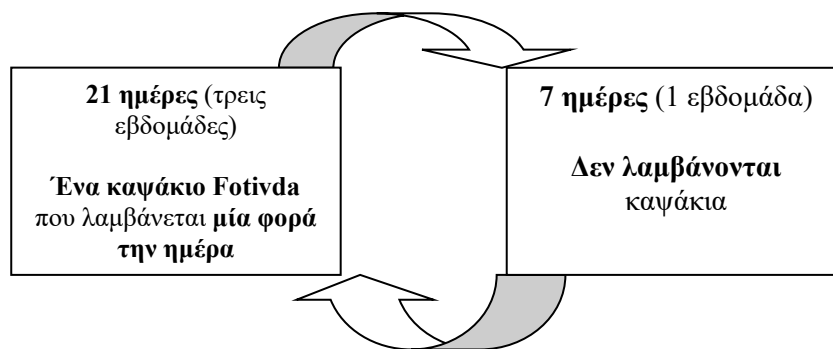
3. Πώς να πάρετε το Fotivda

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο Fotivda 1340 μικρογραμμαρίων, που λαμβάνεται μία φορά ημερησίως για 21 ημέρες (3 εβδομάδες), ακολουθούμενη από μια περίοδο 7 ημερών (1 εβδομάδα) διακοπής όπου δεν λαμβάνονται καψάκια.

Αυτό το πρόγραμμα επαναλαμβάνεται σε κύκλους 4 εβδομάδων.



Ο γιατρός σας θα σάς ελέγχει τακτικά και φυσικά θα συνεχίσετε να παίρνετε το Fotivda όσο λειτουργεί και δεν υποφέρετε από ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μειωμένη δόση

Σε περίπτωση που παρατηρήσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία με το Fotivda και/ή να μειώσει τη δόση σε:

Ένα καψάκιο Fotivda 890 μικρογραμμαρίων, που λαμβάνεται άπαξ ημερησίως για 21 ημέρες (3 εβδομάδες), ακολουθούμενο από μια περίοδο 7 ημερών (1 εβδομάδα) διακοπής όπου δεν λαμβάνονται καψάκια.

Αυτό το πρόγραμμα επαναλαμβάνεται σε κύκλους 4 εβδομάδων.

Ηπατικά προβλήματα

Εάν έχετε **ηπατικά προβλήματα**, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη συχνότητα της δόσης σας σε κάθε δεύτερη ημέρα (δηλ. ένα καψάκιο των 1340 μικρογραμμαρίων κάθε δεύτερη ημέρα).

Λήψη του Fotivda με τροφή και ποτό

Το Fotivda πρέπει να λαμβάνεται με ένα ποτήρι νερό και μπορεί να λαμβάνεται είτε με είτε χωρίς τροφή. Καταπίνετε ολόκληρο το καψάκιο. Μη μασάτε, διαλύετε ή ανοίγετε το καψάκιο πριν την κατάποση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Fotivda από την κανονική

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν έχετε πάρει περισσότερο από τη συνταγογραφούμενη δόση σας του 1 καψακίου την ημέρα.

Η υπερβολική λήψη του Fotivda κάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες περισσότερο πιθανές ή πιο σοβαρές, ιδιαίτερα την υψηλή αρτηριακή πίεση. **Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** εάν αντιμετωπίσετε σύγχυση, αλλαγές στην ψυχική σας κατάσταση ή πονοκεφάλους. Όλα αυτά είναι συμπτώματα υψηλής αρτηριακής πίεσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Fotivda

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα καψάκιο, **μην** πάρετε καψάκιο αντικατάστασης. Συνεχίστε και πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το καψάκιο που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του Fotivda, **μην** πάρετε καψάκιο αντικατάστασης. Συνεχίστε και πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Fotivda

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας. Εάν σταματήσετε να παίρνετε τα καψάκια, η κατάστασή σας μπορεί να χειροτερεύσει.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η υψηλή αρτηριακή πίεση είναι η πιο σοβαρή και πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (βλέπε επίσης στην παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι έχετε **υψηλή αρτηριακή πίεση**. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν έντονους πονοκεφάλους, θολή όραση, δύσπνοια, αλλαγές στην ψυχική σας κατάσταση, όπως αίσθημα άγχους, σύγχυση ή αποπροσανατολισμό

Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά την αρτηριακή σας πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Fotivda. Εάν αναπτύξετε υψηλή αρτηριακή πίεση, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει κάποιο φάρμακο για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, να σας μειώσει τη δόση του Fotivda ή να διακόψει τη θεραπεία σας με το Fotivda.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Δυσκολία στην ομιλία
- Διάρροια.
- Απώλεια όρεξης
- Κεφαλαλγία
- Δυσκολία στην αναπνοή; δύσπνοια κατά τη διάρκεια της άσκησης; βήχας
- Κόπωση ασυνήθιστη αδυναμία· άλγος (συμπεριλαμβανομένου του στόματος, των οστών, των άκρων, των πλευρών του σώματος, της μύτης, του όγκου)
- Φλεγμονή του στόματος; ελαφρύ άλγος ή δυσφορία στο στόμα; αίσθηση ασθένειας; άλγος, δυσφορία και σφίξιμο στο στομάχι
- Σύνδρομο χειρός-ποδιού με ερυθρότητα δέρματος, πρήξιμο, μούδιασμα και ξεφλούδισμα του δέρματος στις παλάμες και στα πέλματα
- Άλγος πλάτης
- Κόπωση και έλλειψη ενεργητικότητας

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Υπολειπόμενη θυρεοειδούς αδένων που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως κόπωση, λήθαργο, μυϊκή αδυναμία, αργό καρδιακό ρυθμό, αύξηση βάρους
- Αϋπνία
- Βλάβες των νεύρων συμπεριλαμβανομένων του μούδιασματος, του τσιμπήματος ή του μυρμηγκιάσματος, του ευαίσθητου δέρματος ή του μούδιασματος και της αδυναμίας στα χέρια και στα πόδια
- Προβλήματα όρασης συμπεριλαμβανομένης της θολής όρασης
- Ταχύς καρδιακός ρυθμός, σφίξιμο του στήθους, καρδιακή προσβολή/μειωμένη ροή αίματος στην καρδιά, θρόμβος αίματος σε αρτηρία (αιμοφόρο αγγείο)
- Θρόμβος αίματος στον πνεύμονα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν βήχα, άλγος στήθους, ξαφνική δύσπνοια ή βήχα με αίμα
- Θρόμβος αίματος σε βαθιά φλέβα όπως για παράδειγμα στο πόδι
- Πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση που προκαλεί εγκεφαλικό επεισόδιο, κοκκίνισμα δέρματος
- Αιμορραγία από τη μύτη, ρινική καταρροή, βουλωμένη μύτη
- Μετεωρισμός, καούρα, δύσκολη και οδυνηρή κατάποση, πονόλαιμος, φούσκωμα στο στομάχι, πρήξιμο και άλγος γλώσσας, φλεγμονή, άλγος και/ή αιμορραγία ούλων
- Αλλαγή γεύσης ή απώλεια γεύσης
- Ζάλη, κουδούνισμα στα αυτιά, ζάλη και αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- Αιμορραγία, π.χ. στον εγκέφαλο, από το στόμα, τα ούλα, τους πνεύμονες, το στομάχι, τα έλκη εντέρου, τα γυναικεία γεννητικά όργανα, τον πρωκτό, τα επινεφρίδια
- Βήχας με αίμα, εμετός με αίμα

- Ωχρότητα και κόπωση από υπερβολική αιμορραγία
- Αίσθηση ασθένειας, ·δυσπεψία, ·δυσκοιλιότητα, ·ξηρότητα στόματος·Κνησμός δέρματος, εξάνθημα· κνησμός σώματος, ·ξεφλούδισμα του δέρματος, ·ξηρότητα στο δέρμα, ·απώλεια μαλλιών, ·ερυθρότητα του δέρματος συμπεριλαμβανομένων των χεριών και του σώματος, ·ακμή
- Πυρετός, ·άλγος στήθους, ·πρήξιμο των ποδιών, ·ρίγη και χαμηλή θερμοκρασία σώματος
- Άλγος αρθρώσεων, ·μυϊκό άλγος
- Αυξημένη ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα.Μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος για το ήπαρ, το πάγκρεας, τους νεφρούς και τον θυρεοειδή
- Φλεγμονή στο πάγκρεας που μπορεί να προκαλέσει σοβαρό στομαχικό πόνο, ο οποίος μπορεί να εξαπλωθεί και στην πλάτη

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Εξανθήματα με πύον, ·μυκητιασικές λοιμώξεις
- Μώλωπες, αιμορραγία στο δέρμα.
- υπερλειτουργία θυρεοειδούς αδένα (που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως αυξημένη όρεξη, απώλεια βάρους, δυσανεξία στη θερμότητα, αυξημένη εφίδρωση, τρέμουλο, γρήγορο καρδιακό ρυθμό) μεγέθυνση του θυρεοειδούς αδένα
- Αύξηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Απώλεια μνήμης
- Προσωρινή μειωμένη ροή αίματος στον εγκέφαλο
- Υγρά μάτια
- Βουλωμένα αυτιά
- Έλλειψη ροής αίματος μέσω των αιμοφόρων αγγείων της καρδιάς
- Πεπτικό έλκος του λεπτού εντέρου
- Κοκκινίλες, πρήξιμο και άλγος δέρματος· φουσκάλες δέρματος, ·υπερβολική εφίδρωση, ·κνίδωση
- Μυϊκή αδυναμία
- Πρήξιμο ή ερεθισμός των βλεννογόνων
- Μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG), ταχύς ή/και ακανόνιστος καρδιακός παλμός
- Καρδιακή ανεπάρκεια. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια ή οίδημα στους αστραγάλους. Οίδημα στους πνεύμονες που προκαλείται από τη συσσώρευση υγρών

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, κρίση, έλλειψη ενεργητικότητας, σύγχυση, τύφλωση ή άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Fotivda

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Fotivda

Fotivda 890 μικρογραμμαρία σκληρά καψάκια

Η δραστική ουσία είναι η tivozanib. Κάθε καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική tivozanib ισοδύναμη με 890 μικρογραμμαρία tivozanib.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Περιεχόμενο καψακίου: μαννιτόλη, στεατικό μαγνήσιο.
- Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ινδικοκαρμίνιο (E132), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).
- Μελάνι εκτύπωσης, κίτρινο: Κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, ισχυρό διάλυμα αμμωνίας, διοξείδιο του τιτανίου (E171), λάκα αργιλούχας ταρτραζίνης (E102) (βλ. παράγραφο 2 «Το Fotivda περιέχει ταρτραζίνη (E102)»).
- Μελάνι εκτύπωσης, μπλε: Κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, ισχυρό διάλυμα αμμωνίας, λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132).

Fotivda 1340 μικρογραμμαρία σκληρά καψάκια

Η δραστική ουσία είναι η tivozanib. Κάθε καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική tivozanib ισοδύναμη με 1340 μικρογραμμαρία tivozanib.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Περιεχόμενο καψακίου: μαννιτόλη, στεατικό μαγνήσιο.
- Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).
- Μελάνι εκτύπωσης, μπλε: Κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, ισχυρό διάλυμα αμμωνίας, λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132).

Εμφάνιση του Fotivda και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια Fotivda 890 μικρογραμμαρίων έχουν σκούρο μπλε αδιαφανές κάλυμμα και λαμπερό κίτρινο αδιαφανές σώμα, με το "TIVZ" τυπωμένο με κίτρινο μελάνι στο καπάκι και το "LD" τυπωμένο με σκούρο μπλε μελάνι στο σώμα.

Τα σκληρά καψάκια Fotivda 1340 μικρογραμμαρίων έχουν φωτεινό κίτρινο αδιαφανές κάλυμμα και λαμπερό κίτρινο αδιαφανές σώμα, με το "TIVZ" τυπωμένο με σκούρο μπλε μελάνι στο καπάκι και το "SD" τυπωμένο με σκούρο μπλε μελάνι στο σώμα.

Το Fotivda 890 μικρογραμμαρίων και το Fotivda 1340 μικρογραμμαρίων διατίθενται σε συσκευασίες των 21 καψακίων σε φιάλες HDPE με κλείσιμο ασφαλείας για παιδιά.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

A91 P9KD

Ιρλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>