

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fotivda 890 microgram harde capsules
Fotivda 1340 microgram harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fotivda 890 microgram harde capsules

Elke harde capsule bevat tivozanibhydrochloridemonohydraat, equivalent aan 890 microgram tivozanib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke harde capsule bevat sporenhoeveelheden van tartrazine (E102) (8-12% van de samenstelling van de gele drukinkt) (zie rubriek 4.4).

Fotivda 1340 microgram harde capsules

Elke harde capsule bevat tivozanibhydrochloridemonohydraat, equivalent aan 1340 microgram tivozanib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Fotivda 890 microgram harde capsules

Harde capsule met donkerblauwe, opake dop en felgele, opake romp. De dop is bedrukt met “TIVZ” in gele inkt en de romp is bedrukt met “LD” in donkerblauwe inkt.

Fotivda 1340 microgram harde capsules

Harde capsule met felgele, opake dop en felgele, opake romp. De dop is bedrukt met “TIVZ” in donkerblauwe inkt en de romp is bedrukt met “SD” in donkerblauwe inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fotivda is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (NCC) en voor volwassen patiënten die nog geen inhibitoren voor de VEGFR- en mTOR-route hebben gekregen na voortgang van de ziekte na één eerdere behandeling met cytokinetherapie voor gevorderd NCC.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Fotivda moet onder toezicht staan van een arts met ervaring in het gebruik van antikankerbehandelingen.

Dosering

De aanbevolen dosering tivozanib is 1340 microgram eenmaal daags gedurende 21 dagen, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen om zo een volledige behandelingscyclus van 4 weken te vormen.

Dit behandelingschema moet voortgezet worden tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit.

Er mag niet meer dan één dosis Fotivda per dag ingenomen worden.

Dosisaanpassing

Het optreden van bijwerkingen kan een tijdelijke onderbreking en/of dosisverlaging van de tivozanibtherapie vereisen (zie rubriek 4.4). In de hoofdstudie was de dosis verlaagd bij voorvallen van graad 3 en onderbroken bij voorvallen van graad 4.

Als dosisverlaging noodzakelijk is, kan de dosis tivozanib verlaagd worden tot 890 microgram eenmaal daags met het normale behandelingschema van 21 dagen dosistoediening, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen.

Gemiste dosis

Als een dosis vergeten is, mag er geen vervangende dosis ingenomen worden om de vergeten dosis te compenseren. De volgende dosis moet op het volgende geplande tijdstip ingenomen worden.

Bij braken mag geen vervangende dosis ingenomen worden; de volgende dosis moet op het volgende geplande tijdstip ingenomen worden.

Speciale populaties

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Fotivda bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er is geen relevante toepassing van Fotivda bij pediatrie patiënten voor de indicatie gevorderd niercelcarcinoom.

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten van 65 jaar of ouder (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis omwille van de beperkte ervaring en bij patiënten die dialyse moeten ondergaan omdat er geen ervaring is met tivozanib in deze patiëntengroep.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Alle patiënten moeten leverfunctietesten laten uitvoeren, met inbegrip van alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), bilirubine en alkalische fosfatase (AF) om de leverfunctie te bepalen voordat de behandeling met tivozanib wordt gestart en tijdens de behandeling.

Tivozanib wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis mogen enkel met één tivozanib 1340 microgram capsule elke twee dagen behandeld worden omdat ze een verhoogd risico kunnen hebben op bijwerkingen door de grotere blootstelling met de dosis van 1340 microgram elke dag (zie rubriek 4.4 en 5.2). Er is geen dosisaanpassing vereist als tivozanib wordt toegediend aan patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Tivozanib moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een lichte en matig ernstige leverfunctiestoornis waarbij de verdraagbaarheid nauw gemonitord moet worden.

Wijze van toediening

Fotivda is voor oraal gebruik.

Fotivda mag met of zonder voedsel ingenomen worden (zie rubriek 5.2). De capsules moeten in hun geheel doorgeslikt worden met een glas water en mogen niet geopend worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypertensie

In klinische studies met tivozanib trad hypertensie op (met inbegrip van aanhoudende, ernstige hypertensie) (zie rubriek 4.8). Bij ongeveer een derde van de patiënten trad hypertensie op binnen de eerste 2 behandelingsmaanden. De bloeddruk moet goed onder controle zijn voordat met tivozanib wordt gestart. Tijdens de behandeling moeten de patiënten gecontroleerd worden op hypertensie en, indien nodig, behandeld worden met een antihypertensieve therapie in overeenstemming met de standaard medische praktijk. Bij aanhoudende hypertensie ondanks het gebruik van een antihypertensieve behandeling moet de dosis tivozanib verlaagd worden of de behandeling onderbroken worden en opnieuw opgestart worden met een lagere dosis zodra de bloeddruk onder controle is, in overeenstemming met het klinisch oordeel (zie rubriek 4.2). Stopzetting van de behandeling moet overwogen worden bij gevallen van aanhoudende, ernstige hypertensie, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (zie verder) of andere complicaties van hypertensie. Patiënten die antihypertensiva krijgen, moeten ook gecontroleerd worden op hypotensie als tivozanib stopgezet of onderbroken wordt.

Arteriële trombo-embolische voorvallen

In klinische studies met tivozanib traden arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE) op (zie rubriek 4.8). Risicofactoren voor ATE zijn onder andere maligne ziekte, leeftijd > 65 jaar, hypertensie, diabetes mellitus, roken, hypercholesterolemie en eerdere trombo-embolische ziekte. Tivozanib werd niet bestudeerd bij patiënten die een ATE kregen binnen 6 maanden voorafgaand aan de start van de klinische studie. Tivozanib moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die een risico hebben op of een verleden van deze voorvallen (zoals myocardinfarct, beroerte).

Veneuze trombo-embolische voorvallen

In klinische studies met tivozanib werden veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) gemeld, met inbegrip van pulmonale embolie en diepveneuze trombose (zie rubriek 4.8). Risicofactoren voor VTE bestaan onder andere uit ingrijpende operaties, meerdere trauma's, eerdere VTE, gevorderde leeftijd, zwaarlijvigheid, hartfalen of respiratoir falen en langdurige immobiliteit. Tivozanib werd niet bestudeerd bij patiënten die een VTE kregen binnen 6 maanden voorafgaand aan de start van de klinische studie. De beslissing voor de behandeling moet, vooral bij patiënten met een risico op VTE, gebaseerd zijn op de beoordeling van de voordelen/risico's van elke individuele patiënt.

Hartfalen

In klinische studies met tivozanib als monotherapie voor de behandeling van patiënten met NCC werd hartfalen gemeld (zie rubriek 4.8). Tekenen of symptomen van hartfalen moeten periodiek gemonitord worden tijdens de gehele behandeling met tivozanib. Behandeling van voorvallen van hartfalen kan een tijdelijke onderbreking of permanente stopzetting en/of dosisverlaging van de tivozanibtherapie vereisen, plus behandeling van mogelijke onderliggende oorzaken van hartfalen, bv. hypertensie.

Hemorragie

In klinische studies met tivozanib traden hemorragische voorvallen op (zie rubriek 4.8). Tivozanib moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die een risico hebben op of een verleden van bloedingen. Als een bloeding een medische ingreep noodzakelijk maakt, moet de behandeling met tivozanib tijdelijk onderbroken worden.

Proteïnurie

Proteïnurie werd gemeld in klinische studies met tivozanib (zie rubriek 4.8). Monitoring voor proteïnurie vóór de start van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling wordt aanbevolen. Bij patiënten die graad 2 (> 1,0-3,4 g/24 uur) of graad 3 (\geq 3,5 g/24 uur) proteïnurie krijgen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]), moet de dosis van tivozanib verlaagd worden of moet de behandeling tijdelijk onderbroken worden. Als de patiënt

graad 4 proteïnurie (nefrotisch syndroom) krijgt, moet tivozanib stopgezet worden. Een hoge bloeddruk is een van de risicofactoren voor proteïnurie.

Levertoxiciteit

In klinische studies met tivozanib werden verhoogde ALAT-, ASAT- en bilirubinewaarden gemeld (zie rubriek 4.8). De meeste stijgingen van ASAT en ALAT gingen niet gepaard met gelijktijdige stijgingen van bilirubine. ASAT, ALAT, bilirubine en AF moeten vóór de start van de behandeling en periodiek tijdens de gehele behandeling met tivozanib gemonitord worden omwille van het mogelijke risico op levertoxiciteit (zie rubriek 4.2).

Tivozanib wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

In klinische studies was één geval van PRES bevestigd na de behandeling met tivozanib (zie rubriek 4.8). PRES is een neurologische stoornis waarbij hoofdpijn, duizeligheid, lethargie, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen kunnen voorkomen. Er kan lichte tot ernstige hypertensie voorkomen. Beeldvorming door middel van magnetische kernspinresonantie (MRI) is noodzakelijk om de diagnose van PRES te bevestigen. Tivozanib moet stopgezet worden bij patiënten die tekenen of symptomen van PRES krijgen. De veiligheid bij het opnieuw opstarten van de behandeling met tivozanib bij patiënten die eerder PRES kregen, is niet bekend en tivozanib moet voorzichtig toegepast worden bij deze patiënten.

Hand-voethuidreactie (HFSR)

In klinische studies met tivozanib werd een hand-voethuidreactie (palmair-plantair erythrodysesthesiesyndroom, HFSR [*hand foot skin reaction*]) gemeld. De meeste voorvallen in de vijf studies over monotherapie bij niercelcarcinoom waren CTC graad 1 of 2 (\geq CTC graad 3 werd gezien bij $< 2\%$ van de patiënten, behandeld met tivozanib) en er waren geen ernstige voorvallen (zie rubriek 4.8). De behandeling van patiënten met HFSR kan onder andere bestaan uit een topische behandeling voor symptomatische verlichting en het in overweging nemen van een tijdelijke onderbreking en/of dosisverlaging of, in ernstige of aanhoudende gevallen, permanente stopzetting van de behandeling.

Verlenging van het QT-interval

In klinische studies met tivozanib werd een verlenging van het QT/QTc-interval gemeld (zie rubriek 4.8 en 5.1). Verlenging van het QT/QTc-interval kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmie. Het wordt aanbevolen om tivozanib voorzichtig te gebruiken bij patiënten met een verleden van een verlenging van het QT-interval of andere relevante pre-existente hartaandoeningen en bij patiënten die andere geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Baseline en periodieke monitoring van electrocardiogrammen en het binnen de normale waarden houden van de elektrolyten (bv. calcium, magnesium, kalium) wordt aanbevolen.

Gastro-intestinale (GI) perforatie/fistel

Het wordt aanbevolen dat symptomen van GI-perforatie of fistel periodiek gemonitord worden tijdens de gehele behandeling met tivozanib en dat tivozanib voorzichtig gebruikt wordt bij patiënten met risico op GI-perforatie of -fistel.

Complicaties bij wondheling

Uit voorzorg wordt de tijdelijke onderbreking van tivozanibtherapie aanbevolen bij patiënten die een ingrijpende chirurgische ingreep ondergaan. De beslissing om de tivozanibtherapie voort te zetten na de ingreep moet gebaseerd zijn op het klinisch oordeel van adequate wondheling.

Hypothyreoïdie

In klinische studies met tivozanib werd hypothyreoïdie gemeld (zie rubriek 4.8). Hypothyreoïdie kon op om het even welk ogenblik tijdens de behandeling met tivozanib optreden, zelfs al binnen twee maanden na het starten van de behandeling. Risicofactoren voor hypothyreoïdie zijn onder andere een eerder verleden van hypothyreoïdie en het gebruik van antithyroidgeneesmiddelen. De schildklierwerking moet gemonitord worden vóór de start van de behandeling en periodiek tijdens de

gehele behandeling met tivozanib. Hypothyreoïdie moet behandeld worden volgens de standaard medische praktijk.

Oudere patiënten

Dysfonie, diarree, vermoeidheid, gewichtsverlies, eetlustverlies en hypothyreoïdie kwamen meer voor bij patiënten ≥ 65 jaar oud. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten er zich van bewust zijn dat oudere patiënten een groter risico kunnen hebben op bijwerkingen.

Tartrazine

Fotivda 890 microgram harde capsules bevat tartrazine (E102) dat allergische reacties kan veroorzaken.

Aneurysma's en arteriële dissecties

Het gebruik van remmers van de VEGF-route bij patiënten met of zonder hypertensie kan de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met Fotivda wordt gestart, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-indicatie bij gelijktijdig gebruik

Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, zijn gecontra-indiceerd. Als een patiënt al sint-janskruid inneemt, moet dit stopgezet worden alvorens de behandeling met tivozanib te starten. Het inducerende effect van sint-janskruid kan minstens 2 weken aanhouden na de stopzetting van de behandeling met sint-janskruid (zie rubriek 4.3).

Sterke CYP3A4-induceerders

In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers verlaagde gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1340 microgram tivozanib met een sterke CYP3A4-induceerder (rifampine 600 mg eenmaal daags) bij steady state de gemiddelde halfwaardetijd van tivozanib van 121 naar 54 uur, wat gepaard ging met een daling van $AUC_{0-\infty}$ van de enkelvoudige dosis met 48% in vergelijking met $AUC_{0-\infty}$ in afwezigheid van rifampine. Gemiddelde C_{max} en AUC_{0-24u} werden niet significant beïnvloed (respectievelijk 8% stijging en 6% daling). De klinische effecten van sterke CYP3A4-induceerders op herhaalde dagelijkse toediening van tivozanib werden niet bestudeerd, maar de gemiddelde tijd om de steady state te bereiken en de gemiddelde steady-stateconcentratie van tivozanib in het serum kunnen verlaagd zijn door de daling van de halfwaardetijd. Het wordt aanbevolen om gelijktijdige toediening van tivozanib met sterke CYP3A4-induceerders, indien gebruikt, voorzichtig toe te passen.

Er wordt niet verwacht dat matig sterke CYP3A4-induceerders een klinisch relevant effect hebben op de blootstelling aan tivozanib.

CYP3A4-inhibitoren

In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers had de gelijktijdige toediening van tivozanib met een sterke CYP3A4_inhibitor, ketoconazol (400 mg eenmaal daags) geen invloed op de serumconcentraties van tivozanib (C_{max} of AUC); daarom is het onwaarschijnlijk dat de blootstelling aan tivozanib veranderd wordt door CYP3A4-inhibitoren.

Geneesmiddelen waarvan de absorptie uit de darm wordt beperkt door BCRP

Tivozanib inhibeert het transportproteïne BCRP *in vitro*, maar de klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden als tivozanib gelijktijdig wordt toegediend met rosuvastatine. Anders moet overwogen worden om een statine te geven dat niet onderhevig is aan de beperkte absorptie uit de darm door BCRP. Patiënten die een oraal BCRP-substraat innemen met een klinisch relevante efflux-interactie in de darm moeten ervoor zorgen dat er een gepaste tijdspanne (bv. 2 uur) is tussen de toediening van tivozanib en het BCRP-substraat.

Contraceptiva

Het is momenteel niet bekend of tivozanib de doeltreffendheid van hormonale contraceptiva kan verminderen; daarom moeten vrouwen die hormonale contraceptiva gebruiken, een barrièremethode gebruiken (zie rubriek 4.6).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Contraceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vermijden dat ze zwanger worden terwijl ze tivozanib innemen. Vrouwelijke partners van mannelijke patiënten die tivozanib innemen, moeten ook vermijden dat ze zwanger worden. Mannelijke en vrouwelijke patiënten en hun partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tot ten minste één maand na het einde van de behandeling. Het is momenteel niet bekend of tivozanib de doeltreffendheid van hormonale contraceptiva kan verminderen, daarom moeten vrouwen die hormonale contraceptiva gebruiken, een barrièremethode gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tivozanib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Tivozanib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Als tivozanib tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling met tivozanib, moet het mogelijke gevaar voor de foetus aan de patiënt uitgelegd worden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tivozanib in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar die kans bestaat. Door de mogelijkheid op tivozanib-gemedieerde bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen, mogen vrouwen geen borstvoeding geven als ze tivozanib innemen.

Vruchtbaarheid

Dierproeven wijzen erop dat de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid beïnvloed kan worden door de behandeling met tivozanib (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tivozanib kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moeten worden aangeraden om voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines als ze last krijgen van asthenie, vermoeidheid en/of duizeligheid tijdens de behandeling met tivozanib (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Verzamelde gegevens van 674 patiënten met gevorderd NCC die tivozanib bleven krijgen als hun initiële studietherapie in de vijf hoofdstudies over monotherapie bij NCC werden geëvalueerd in de globale evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van tivozanib.

De belangrijkste ernstige bijwerking is hypertensie.

De meest voorkomende bijwerkingen van om het even welke graad zijn onder andere hypertensie (47,6%), dysfonie (26,9%), vermoeidheid (25,8%) en diarree (25,5%).

In de vijf hoofdstudies over monotherapie bij NCC werd tivozanib stopgezet bij in totaal 20 patiënten (3%) omwille van de bijwerkingen, meestal door hypertensie (0,4%), aanhoudende, ernstige hypertensie (0,3%) of acuut myocardinfarct (0,3%). De meest frequente bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging/-onderbreking waren hypertensie (4,7%), diarree (3,1%), vermoeidheid (1,8%).

Bij patiënten die tivozanib als initiële therapie kregen, waren drie bijwerkingen met de dood tot gevolg; één ervan was niet-gecontroleerde hypertensie bij een vermoede overdosis (zie rubriek 4.9) en twee werden gewoon als overlijden gemeld.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die optreden bij patiënten die tivozanib bleven krijgen als initiële studietherapie in de vijf hoofdstudies over monotherapie bij NCC werden verzameld en worden hieronder vermeld op systeem/orgaanklasse (SOK) en frequentie volgens MedDRA. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke SOK worden de bijwerkingen voorgesteld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Tabel van bijwerkingen (voorgesteld met frequenties voor bijwerkingen door alle oorzaken)

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Schimmelinfectie Pustulaire huiduitslag		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie	Trombocytopenie Verhoogde hemoglobine		
Endocriene aandoeningen		Hypothyreoidie	Hyperthyreoidie Struma ¹		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Anorexie			
Psychische stoornissen		Slapeloosheid			
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Perifere neuropathie ² Duizeligheid Dysgeusie ³	Transiënte ischemische aanval Geheugenfunctiestoornis ⁴	Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES) ⁵	
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornis ⁶	Verhoogde tranenvloed		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Draaiduizeligheid Tinnitus	Oorverstopping		
Hartaandoeningen		Myocardinfarct/-ischemie (acuut) ⁷ Angina pectoris Tachycardie ⁸	Longoedeem Coronairarteriële insufficiëntie QT op electrocardiogram verlengd		
Bloedvat-aandoeningen	Hypertensie	Hemorragie ⁹ Arteriële tromboembolie ¹⁰ Veneuze tromboembolie ¹¹ Aanhoudende ernstige hypertensie ¹² Blozen ¹³			Aneurysma's en arteriële dissecties
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu ¹⁴ Dysfonie Hoest	Epistaxis Rinorroe Verstopte neus			

Stelsel/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Buikpijn ¹⁵ Misselijkheid Diarree Stomatitis ¹⁶	Pancreatitis ¹⁷ Dysfagie ¹⁸ Braken Gastro-oesofageale reflux Opgezette buik Glossitis ¹⁹ Gingivitis ²⁰ Dyspepsie Constipatie Droge mond Flatulentie	Duodenumzweer		
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde ALAT en/of ASAT ²¹ Verhoogde gamma- glutamyltransferase Verhoogde alkalinefosfatase in het bloed			
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Palmar-plantair erythrodysesthesie- syndroom/hand- voethuidreactie (PPE/HFSR)	Afschilfering van de huid Erytheem ²² Pruritus ²³ Alopecie Uitslag ²⁴ Acne ²⁵ Droge huid	Urticaria Dermatitis ²⁶ Hyperhidrose Xeroderma		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Rugpijn	Artralgie Myalgie Musculoskeletale pijn op de borst	Spierzwakte		
Nier- en urineweg- aandoeningen		Proteinurie Gestegen creatinine in het bloed			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Pijn ²⁷ Asthenie Vermoeidheid	Pijn op de borst ²⁸ Koude rillingen ²⁹ Pyrexie Perifeer oedeem	Mucosale ontsteking		
Onderzoeken	Gewichtsverlies	Verhoogde amylase Verhoogde lipase Verhoogd thyroïdstimulerend hormoon in het bloed			

Bijwerkingen van klinische studies zijn voorgesteld door middel van frequenties voor bijwerkingen van alle oorzaken.

De volgende termen werden gecombineerd:

- 1 Struma, inclusief struma en toxisch nodulair struma
- 2 Perifere neuropathie, inclusief hyperesthesie, hypo-esthesie, mononeuropathie, perifere neuropathie, perifere sensorische neuropathie en paresthesie
- 3 Dysgeusie, inclusief ageusie, dysgeusie en hypogeusie
- 4 Geheugenfunctiestoornis, inclusief amnesie en verslechterd geheugen
- 5 PRES werd niet waargenomen bij patiënten behandeld met tivozanib in de vijf RCC monotherapiestudies. Eén patiënt kreeg graad 4 PRES en hypertensie in Studie AV-951-09-901.
- 6 Gezichtsstoornis, inclusief verminderde gezichtsscherpte, wazig zicht en verslechterd zicht
- 7 Myocardinfarct/-ischemie (acuut), inclusief acuut myocardinfarct, ischemie en myocardinfarct
- 8 Tachycardie, inclusief sinustachycardie, supraventriculaire tachycardie, tachycardie en paroxysmale tachycardie
- 9 Hemorragie, inclusief adrenale hemorragie, anale hemorragie, uterine hemorragie van de cervix, hemorragie van duodenumulcus, gingivale bloeding, hematemes, hemoptoë, hemorragische anemie, hemorragische erosieve gastritis, hemorragische beroerte, hemorragie van de mond, pulmonale hemorragie en hemorragie van de luchtwegen
- 10 Arteriële trombo-embolie, inclusief acuut myocardinfarct, arteriële trombose, iliacale arteriële trombose, ischemische beroerte, myocardinfarct en transiënte ischemische aanval
- 11 Veneuze trombo-embolie, inclusief diepveneuze trombose, veneuze embolie en pulmonale embolie

- 12 Aanhoudende ernstige hypertensie, inclusief hypertensieve crisis
- 13 Blozen, inclusief blozen en opvliegers
- 14 Dyspneu, inclusief dyspneu en inspanningsdyspneu
- 15 Buikpijn, inclusief ongemak in de buik, buikpijn, pijn in onderbuik, pijn in bovenbuik en abdominaal spierverzet
- 16 Stomatitis, inclusief ongemak in de mond, mondaandoening en stomatitis
- 17 Pancreatitis, inclusief pancreatitis en acute pancreatitis
- 18 Dysfagie, inclusief dysfagie, odynofagie en orofaryngeale pijn
- 19 Glossitis, inclusief glossitis en glossodynie
- 20 Gingivitis, inclusief gingivale bloeding, gingivaal ongemak, gingivale pijn en gingivitis
- 21 Verhoogde alanineaminotransferase (ALAT) / verhoogde aspartaataminotransferase (ASAT), inclusief verhoogde ALAT en verhoogde ASAT
- 22 Erytheem, inclusief erytheem, gegeneraliseerd erytheem en palmar erytheem
- 23 Pruritus, inclusief gegeneraliseerde pruritus en pruritus
- 24 Huiduitslag, inclusief huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag en pruritische huiduitslag
- 25 Acne, inclusief acne en acneïforme dermatitis
- 26 Dermatitis, inclusief dermatitis en dermatitis bullosa
- 27 Pijn, inclusief botpijn, kankerpijn, pijn in de zij, liespijn, pijn in de mond, pijn, pijn in de extremiteiten en tumorpijn
- 28 Pijn op de borst, inclusief pijn op de borst en niet-cardiale pijn op de borst
- 29 Koude rillingen, inclusief koude rillingen en hypothermie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypertensie

Hypertensie werd gemeld als een bijwerking bij 47,6% van de patiënten die tivozanib als initiële therapie kregen; bij 23,0% was de hypertensie CTC \geq graad 3. Aanhoudende ernstige hypertensie ('hypertensieve crisis') was een bijwerking bij 1,0%, CTC graad 3 of hoger bij 0,9%. Eén patiënt stierf als gevolg van niet-gecontroleerde hypertensie bij een vermoede overdosis.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

PRES (ook bekend als reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS)) was bevestigd in één niet-NCC-patiënt na ongeveer 8 weken behandeling met tivozanib. PRES is een neurologische stoornis waarbij hoofdpijn, duizeligheid, lethargie, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen kunnen voorkomen. Er kan lichte tot ernstige hypertensie voorkomen (zie rubriek 4.4).

Veneuze trombo-embolie

Pulmonale embolie werd gemeld bij patiënten (0,7%) die tivozanib kregen als initiële therapie in de vijf hoofdstudies over monotherapie bij NCC, waarbij de meerderheid CTC graad \geq 3 had (zie rubriek 4.4). Diepveneuze trombose werd ook gemeld bij twee patiënten (0,3%) die initiële tivozanibtherapie kregen en was van CTC graad \geq 3 bij één patiënt (0,1%).

Arteriële trombo-embolische voorvallen

Arteriële trombo-embolische bijwerkingen bij de patiënten die tivozanib als initiële therapie kregen, waren ischemische beroerte (1,0%), myocardinfarct (0,7%), transiënte ischemische aanval (0,7%) en acuut myocardinfarct (0,4%), de meerderheid daarvan was minstens van CTC graad 3, plus iliacale arteriële trombose (0,1%). Er waren geen sterfgevallen te wijten aan arteriële trombo-embolische bijwerkingen bij patiënten die tivozanib als initiële therapie kregen, maar een myocardinfarct bij één patiënt die als tweedelijnsbehandeling tivozanib kreeg, had een fatale uitkomst.

Hartfalen

Pulmonaal oedeem werd gemeld bij twee patiënten (0,3%) die tivozanib als initiële therapie kregen in de vijf hoofdstudies over monotherapie bij NCC. Beide waren van CTC graad 3 (zie rubriek 4.4).

Verlenging van het QT/QTc-interval

QT-verlenging werd bij 2 patiënten gemeld (CTC graad 2 en graad 3) in de tivozanib veiligheidsstudie over het hart, maar de reactie werd niet als ernstig beschouwd (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Hypothyreoïdie

Hypothyreoïdie werd als een bijwerking gemeld bij 5,6% van de patiënten tijdens initiële therapie en was in alle gevallen van CTC graad 2 of lager. Het werd als ernstig gemeld bij één patiënt.

Hemorragie

Hemorragische bijwerkingen werden gemeld in de hoofdstudies over monotherapie tijdens initiële behandeling (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Twee patiënten kregen te hoge doses tivozanib tijdens de monotherapiestudies. Een patiënt met een verleden van hypertensie kreeg ernstige niet-gecontroleerde hypertensie die fataal was na het innemen van 3 doses van 1340 microgram tivozanib in één dag (totaal 4020 microgram). Er waren geen bijwerkingen bij de tweede patiënt die 2 doses van 1340 microgram tivozanib in één dag innam (totaal 2680 microgram).

De bloeddruk moet goed onder controle zijn alvorens te starten met tivozanib en de patiënten moeten gemonitord worden op hypertensie tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

In gevallen van een vermoede overdosering moet tivozanib stopgezet worden en de patiënt gemonitord worden op hypertensie en behandeld worden zoals vereist met standaard antihypertensieve therapie.

Er is geen specifieke behandeling of antidotum voor een overdosering met tivozanib.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische agentia, proteïnekinase-inhibitoren, ATC-code: L01EK03

Werkingsmechanisme

Tivozanib blokkeert krachtig en selectief alle 3 vasculaire endotheliale groeifactorreceptoren (VEGFR) en er werd aangetoond dat het verscheidene VEGF-geïnduceerde biochemische en biologische responsen *in vitro* blokkeert, inclusief VEGF-ligand-geïnduceerde fosforylatie van alle drie de VEGFR 1, 2 en 3 en de proliferatie van humane endotheelcellen. Het volgende meest krachtig geïnhibeerde kinase is c-kit dat 8 maal minder gevoelig is voor inhibitie door tivozanib in vergelijking met VEGFR 1, 2 en 3. VEGF is een krachtige mitogene factor die een centrale rol speelt in de angiogenese en vasculaire permeabiliteit van tumorweefsels. Door VEGF-geïnduceerde VEGFR-activatie te blokkeren, inhibeert tivozanib de angiogenese en de vasculaire permeabiliteit in tumorweefsels, wat leidt tot inhibitie van de groei van de tumor *in vivo*.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van tivozanib bij de behandeling van gevorderd NCC werd bestudeerd in de volgende gerandomiseerde klinische studie.

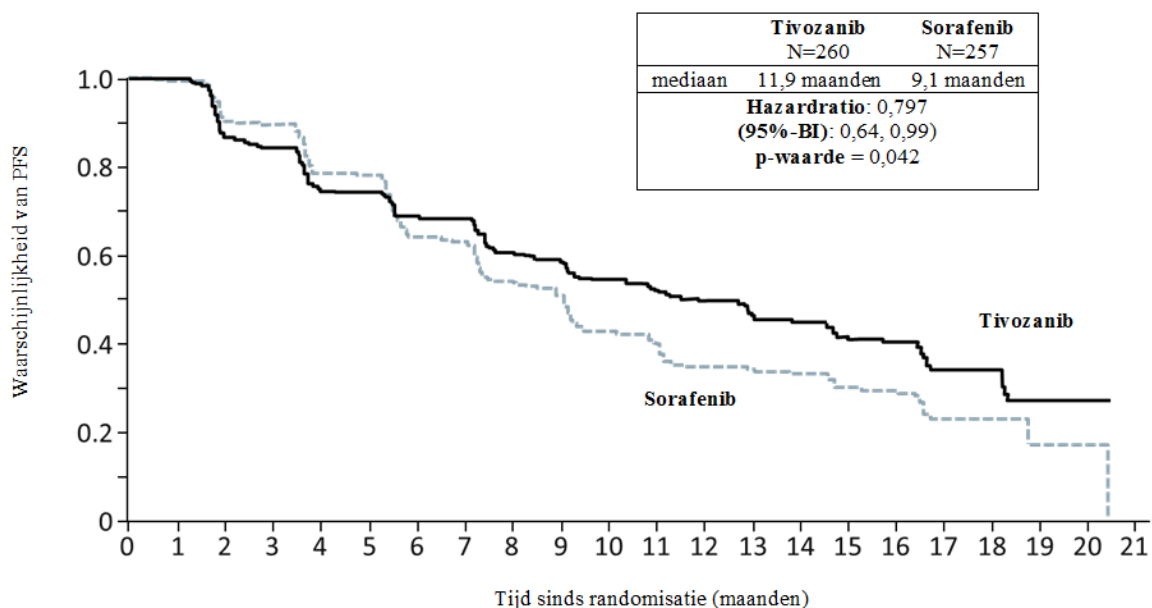
Studie AV-951-09-301

Deze gecontroleerde klinische studie was een multicentrische, open-label, internationale, gerandomiseerde fase 3-studie waarin tivozanib vergeleken werd met sorafenib bij patiënten met gevorderd NCC. Vijfhonderdzeventien (517) patiënten met recidiverend of metastatisch NCC met een heldercellige component werden (1:1) gerandomiseerd om tivozanib 1340 microgram eenmaal daags volgens een schema van 3 weken behandeling, gevolgd door 1 week zonder behandeling (schema 3/1) of sorafenib 400 mg tweemaal daags te krijgen. In de studie werden patiënten opgenomen die allemaal eerder nefrectomie hadden ondergaan en die geen eerdere behandeling of niet meer dan één eerdere systemische therapie in de metastatische context (immunotherapie/chemotherapie) hadden gekregen; eerdere behandeling met VEGF of mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) gerichte therapie was niet toegelaten. Cross-over naar de tivozanibgroep was toegelaten volgens evaluatiecriteria voor respons in vaste tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours - RECIST)-gedefinieerde progressie op sorafenib in overeenstemming met het protocol van een afzonderlijke uitbreidingsstudie. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) door geblindeerde, onafhankelijke radiologische controle; de belangrijkste secundaire eindpunten waren onder andere totale overleving (OS) en objectief responspercentage (ORR) door onafhankelijke radiologische controle.

De intent-to-treat-populatie (ITT) bestond uit 517 patiënten, 260 gerandomiseerd naar tivozanib en 257 gerandomiseerd naar sorafenib. De baseline demografische kenmerken en ziektekenmerken waren in het algemeen goed in evenwicht in de tivozanib- en sorafenibgroep met betrekking tot de leeftijd (gemiddelde leeftijd respectievelijk 58,2 vs. 58,4 jaar), geslacht (respectievelijk 71,2% vs. 73,5% mannen), ras (respectievelijk 95,8% vs. 96,9% blank), geografische regio (respectievelijk 88,1% vs. 88,7% uit Centraal-/Oost-Europa) en eerdere behandeling voor metastatische NCC (respectievelijk 69,6% vs. 70,8% geen eerdere behandeling). Voor de 30% patiënten die een eerdere behandeling kregen, was de hoofdtherapie interferon-alfa als monotherapie die 75 patiënten in de tivozanibgroep en 62 patiënten in de sorafenibgroep hadden gekregen.

Tivozanib toonde een statistisch significante verbetering in PFS en ORR tegenover sorafenib door onafhankelijke radiologische controle (Tabel 2 en Figuur 1).

Figuur 1: Kaplan-Meier-plot van progressievrije overleving, onafhankelijke radiologische controle (ITT-populatie)



Tabel 2: Werkzaamheidsanalyse door onafhankelijke radiologische controle (ITT-populatie)

	Tivozanib		Sorafenib		Hazardratio (95%-BI)	p-waarde (Log-rank test)
Progressievrije overleving [mediaan, maanden (95%-BI)], ITT-populatie	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
Objectief responspercentage (95%-BI), ITT-populatie	N=260	33,1% (27,4; 39,2)	N=257	23,3% (18,3; 29,0)		0,014 ^c
Progressievrije overleving, subgroep zonder eerdere behandeling voor metastatisch NCC [mediaan, maanden (95%-BI)]	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
Progressievrije overleving, subgroep met één eerdere behandeling voor metastatische ziekte [mediaan, maanden (95%-BI)]	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 Hazardratio voor tivozanibgroep vs. sorafenibgroep, gebaseerd op gestratificeerde Cox-proportioneel hazards-model. Stratificatiefactoren zijn het aantal eerdere behandelingen (0 of 1) en het aantal betrokken metastatische zones/organen (1 of ≥ 2). Door proportionele hazards te veronderstellen, wijst een hazardratio kleiner dan 1 op een afname van het hazardpercentage in het voordeel van tivozanib.

^b p-waarde, gebaseerd op gestratificeerde log-rank test. Stratificatiefactoren zijn het aantal eerdere behandelingen (0 of 1) en het aantal betrokken metastatische zones/organen (1 of ≥ 2).

^c p-waarde, gebaseerd op gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-statistiek. Stratificatiefactoren zijn het aantal eerdere behandelingen (0 of 1) en het aantal betrokken metastatische zones/organen (1 of ≥ 2).

^d Subgroepanalyses van hazardratio voor tivozanibgroep vs. sorafenibgroep, gebaseerd op ongestratificeerde Cox-proportioneel hazards-model. Door proportionele hazards te veronderstellen, wijst een hazardratio kleiner dan 1 op een afname van het hazardpercentage in het voordeel van tivozanib.

^e p-waarde, gebaseerd op ongestratificeerde log-rank test.

OS was een belangrijk secundair eindpunt in de hoofdstudie en in de analyse werden de gegevens opgenomen van alle gerandomiseerde patiënten, met inbegrip van degenen die de behandeling met sorafenib voortzetten en na cross-over tivozanib kregen als deel van de uitbreidingsstudie. In de ITT-populatie was er een klein numeriek verschil tussen de twee groepen in termen van totale overleving. De mediane OS bedroeg 28,2 maanden (95%-BI 22,5; 33,0) in de tivozanibgroep in vergelijking met 30,8 maanden (95%-BI 28,4; 33,3) in de sorafenibgroep (HR=1,147; p=0,276).

Oudere patiënten

In een gecontroleerde klinische studie (AV-951-09-301), waarin 25% van de patiënten die tivozanib kregen ≥ 65 jaar waren, werden geen globale verschillen waargenomen in werkzaamheid tussen de oudere en de jongere patiënten (zie rubriek 4.2).

In de hoofdstudies over NCC traden bepaalde bijwerkingen meer op bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

Farmacodynamische effecten

In een cardiale veiligheidsstudie van 50 patiënten met gevorderde vaste tumoren, behandeld met tivozanib 1340 microgram per dag gedurende 21 dagen, bedroeg de gemiddelde wijziging ten opzichte van baseline in QTcF 6,8 ms op dag 21 van toediening. De maximumwijziging in QTcF ten opzichte van baseline bedroeg 9,3 ms (90%-BI: 5; 13,6), die 2,5 uur na de toediening op dag 21 optrad. De centrale tendenswijziging voor alle gemeten dagen en over alle tijdstippen bedroeg 2,2 ms. Geen proefpersonen hadden een nieuwe wijziging > 500 ms in QTcF; 2 patiënten (4%) hadden QTcF-waarden > 480 ms. Eén proefpersoon (2%) had een wijziging > 60 ms ten opzichte van baseline in QTcF en 6 proefpersonen (12%) hadden een wijziging van 30 ms tot 60 ms ten opzichte van baseline (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tivozanib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van tivozanib wordt de piekconcentratie in het serum bereikt na ongeveer 2 tot 24 uur. Na een enkelvoudige dosis van 1340 microgram was de gemiddelde C_{max} 10,2 tot 25,2 ng/ml in verschillende studies met gezonde proefpersonen en patiënten. De AUC_{0-inf} bij een enkelvoudige dosis voor gezonde vrijwilligers die 1340 microgram tivozanib kregen, was 1950 tot 2491 ng.u/ml. Na toediening van 1340 microgram tivozanib eenmaal daags gedurende 21 of 28 dagen aan NCC-patiënten bedroeg C_{max} 67,5 tot 94,3 ng/ml en was de AUC_{0-24} 1180 tot 1641 ng.u/ml. De blootstelling is proportioneel met de dosis tussen 890 en 1340 microgram en dosisgerelateerd over het grotere bereik van 450 mg en 1790 microgram. Accumulatie bij de steady state is ongeveer 6 tot 7 maal de blootstelling die werd waargenomen bij enkelvoudige dosisniveaus. De klaring is gelijkaardig bij acute en chronische toediening, wat erop wijst dat er geen tijdsafhankelijke wijzigingen in FK zijn.

Wanneer tivozanib werd geëvalueerd in een studie over het voedsel effect bij gezonde proefpersonen, verlaagde een vetrijke maaltijd de piekconcentraties in het serum (C_{max}) met 23,4% in vergelijking met de nuchtere toestand. Er was geen effect van voedsel op de globale blootstelling (AUC). Op basis van deze gegevens kan tivozanib toegediend worden met of zonder voedsel (zie rubriek 4.2).

Distributie

In-vitro-studies over eiwitbinding hebben aangetoond dat tivozanib voor > 99% aan de plasma-eiwitten wordt gebonden. Er werd geen concentratieafhankelijkheid gezien van plasma-eiwitbinding bij het bereik van 0,1 tot 5 $\mu\text{mol/l}$ tivozanib. Albumine is de belangrijkste component voor binding van tivozanib in humaan plasma. *In-vitro*-studies hebben aangetoond dat tivozanib noch een substraat, noch een inhibitor is van de effluxpomp voor veel geneesmiddelen, P-glycoproteïne. *In-vitro*-studies suggereren dat tivozanib een inhibitor is van BCRP in de darm.

Biotransformatie

In-vitro-studies over het metabolisme hebben aangetoond dat CYP3A4 en CYP1A1 tivozanib kunnen metaboliseren. Ongewijzigde tivozanib is de belangrijkste circulerende vorm van de molecule en er werden geen belangrijke metabolieten gedetecteerd in het serum bij een blootstelling gelijk aan of groter dan 10% van de totale blootstelling aan radioactiviteit. Aangezien CYP1A1 in eerste instantie in de extrahepatische weefsels wordt uitgedrukt, zoals de longen en de darmen, werd het onwaarschijnlijk geacht dat deze isovorm extensief betrokken zou zijn bij het hepatisch metabolisme.

In-vitro-studies hebben aangetoond dat metabolieten van tivozanib UGT-gemedieerde biotransformatie kunnen ondergaan via de UGT1A1-, UGT1A3-, UGT1A7-, UGT1A8-, UGT1A9- en UGT1A10-routes. Rechtstreekse N-glucuronidatie van tivozanib was een kleine metaboliseroute *in vitro*.

Eliminatie

Na chronische toediening van tivozanib aan NCC-patiënten gedurende 21 dagen, gevolgd door 7 dagen zonder toediening van tivozanib, is tivozanib C_{\min} ongeveer 16,0 tot 30,9 ng/ml.

In studies waarin de terminale eliminatiefase werd geëvalueerd, had tivozanib een gemiddelde $t_{1/2}$ van 4,5-5,1 dag. Na een enkelvoudige orale dosis van [^{14}C] tivozanib werd ongeveer 79% van de radioactiviteit in de feces aangetroffen en werd ongeveer 12% als metabolieten in de urine aangetroffen. Er werd geen ongewijzigde tivozanib aangetroffen in de urine, wat erop wijst dat tivozanib geen renale excretie ondergaat. [^{14}C] Tivozanib was het belangrijkste geneesmiddelgerelateerde materiaal in de feces. Er waren geen [^{14}C]-bevattende metabolieten aanwezig in de feces voor meer dan 10% van de dosis.

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht en ras

Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse is er geen klinisch relevant effect van leeftijd, geslacht of ras op de farmacokinetiek van tivozanib.

Leverfunctiestoornis

Resultaten van een enkelvoudige dosisstudie om de farmacokinetiek, de veiligheid en de verdraagbaarheid van tivozanib te evalueren bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis, tonen dat tivozanib gedurende de volledige meetperiode trager geëlimineerd werd bij proefpersonen met een matig ernstige (Child-Pugh-klasse B) of ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis. De blootstelling aan tivozanib was groter bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ 4,0 maal) en bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ 2,6 maal). Er werd geen significante stijging in blootstelling waargenomen bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) leverfunctiestoornis (gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ 1,2 maal). Tivozanib moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis en de dosis moet verlaagd worden naar één 1340 microgram capsule elke twee dagen. Tivozanib mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornis

Klinische studies met tivozanib werden uitgevoerd bij NCC-patiënten met een creatinineconcentratie in het serum ≤ 2 maal de bovengrens van de normaalwaarde, inclusief patiënten die eerder een nefrectomie kunnen hebben gehad. Hoewel de impact van verdere achteruitgang van de nierfunctie op de globale verwerking van tivozanib niet bekend is, heeft een klinische studie aangetoond dat geen ongewijzigde tivozanib uitgescheiden wordt in de urine, wat erop wijst dat tivozanib geen renale excretie ondergaat. Volgens de populatiefarmacokinetische analyse van blootstelling aan tivozanib is er geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis. De ervaring van het gebruik van tivozanib bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is beperkt en voorzichtigheid wordt aangeraden.

In-vitro-studies naar CYP en UGT

In-vitro-studies met tivozanib wijzen erop dat het geen CYP-enzyminduceerder is. *In-vitro*-studies, uitgevoerd op humane levermicrosomen en hepatocyten, waarin de activiteit van CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 werd geëvalueerd, suggereerden dat tivozanib een zwakke inhibitor is van CYP2B6 en CYP2C8. Op basis van de *in-vitro*- IC_{50} en *in vivo* ongebonden C_{\max} was het onwaarschijnlijk dat tivozanib op een klinisch relevante wijze interageert met werkzame stoffen die langs deze enzymroutes gemetaboliseerd worden.

In vitro uitgevoerde studies hebben aangetoond dat tivozanib geen krachtige inhibitor is van UGT- (UDP-glucuronosyltransferase) metabole activiteiten, en dat klinisch relevante interacties tussen geneesmiddelen onwaarschijnlijk zijn met geneesmiddelen die langs deze routes gemetaboliseerd worden.

In-vitro-studies naar transporters

In-vitro-studies hebben aangetoond dat tivozanib noch een substraat, noch een inhibitor is van de transporteiwitten MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 en BSEP. Daarnaast was tivozanib

in vitro geen inhibitor van OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 en MATE2-K of substraat van MRP2 en BCRP.

Tivozanib inhibeert het transporteiwit BCRP *in vitro*, bij concentraties die het effect waarschijnlijk beperken tot de BCRP-activiteit in de darm *in vivo*.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die niet gezien werden in klinische studies, maar wel bij dieren bij blootstellingsgehalten die gelijkaardig zijn aan de klinische blootstellingsgehalten en met mogelijke relevantie voor het klinisch gebruik waren de volgende.

In toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering bij ratten werden anomalieën opgemerkt in groeiende snijtanden (dunne, broze tanden, verlies van tanden, malocclusie) bij doses die ongeveer 2 maal groter waren dan de berekende humane equivalente dosis en werd groeiplaathypertrofie gezien bij doses die ongeveer 0,7 tot 7 maal groter waren dan de berekende humane equivalente dosis. Er werd aangetoond dat tivozanib groeiplaathypertrofie, afwezigheid van actieve corpora lutea en geen rijpende follikels bij cynomolgusapen veroorzaakte bij dosisgehalten die een blootstelling opleverden die equivalent was aan de blootstelling die werd gezien bij de aanbevolen klinische doses.

Reproductie, mutagenese, verminderde vruchtbaarheid

Tivozanib kan de humane vruchtbaarheid verminderen. In niet-klinische studies waarin parings- en vruchtbaarheidsparameters bij mannelijke ratten werden geëvalueerd, zorgden doses > 2 maal hoger dan de aanbevolen klinische dosis, voor een groter gewicht van de epididymis en de testes, wat in verband wordt gebracht met onvruchtbaarheid. Een toegenomen gewicht van de testes werd gezien bij een 7 maal hogere dosis dan de aanbevolen klinische dosis. Bij vrouwelijke ratten werd een stijging van niet-levensvatbare foetussen waargenomen bij een dosis die 0,7 maal de aanbevolen klinische dosis was, terwijl doses die ≥ 2 maal de aanbevolen klinische dosis waren onvruchtbaarheid veroorzaakten.

Er werd aangetoond dat tivozanib teratogeen, embryotoxisch en foetotoxisch was bij zwangere ratten bij doses die 5 maal lager waren dan de aanbevolen klinische doses (gebaseerd op een mens van 60 kg). Studies bij zwangere konijnen toonden geen effect op de gezondheid van de moeder of op de ontwikkeling van het embryo of de foetus bij doses die ongeveer 0,6 maal de humane blootstelling waren bij de aanbevolen doses.

Carcinogenese

Er werden geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met tivozanib.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fotivda 890 microgram harde capsules

Inhoud van de capsule

Mannitol

Magnesiumstearaat

Capsule

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Indigokarmijn (E132)

Geel ijzeroxide (E172)

Drukinkt (geel)

Schellak

Propyleenglycol
Sterke ammoniakoplossing
Titaniumdioxide (E171)
Tartrazine aluminiumlak (E102)

Drukinkt (blauw)
Schellak
Propyleenglycol
Sterke ammoniakoplossing
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

Fotivda 1340 microgram harde capsules

Inhoud van de capsule
Mannitol
Magnesiumstearaat

Capsule
Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

Drukinkt (blauw)
Schellak
Propyleenglycol
Sterke ammoniakoplossing
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte HDPE-fles met een kindveilige sluiting die 21 harde capsules bevat.
Elke verpakking bevat 1 fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fotivda 890 microgram harde capsules

EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 microgram harde capsules

EU/1/17/1215/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/08/2017

Datum van laatste verlenging: 15/07/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fotivda 890 microgram harde capsules
tivozanib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat tivozanibhydrochloridemonohydraat, equivalent aan 890 microgram tivozanib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tartrazine. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1215/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Fotivda 890 microgram

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fotivda 890 microgram harde capsules
tivozanib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat tivozanibhydrochloridemonohydraat, equivalent aan 890 microgram tivozanib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tartrazine. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fotivda 1340 microgram harde capsules
tivozanib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat tivozanibhydrochloridemonohydraat, equivalent aan 1340 microgram tivozanib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1215/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Fotivda 1340 microgram

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fotivda 1340 microgram harde capsules
tivozanib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat tivozanibhydrochloridemonohydraat, equivalent aan 1340 microgram tivozanib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Fotivda 890 microgram harde capsules Fotivda 1340 microgram harde capsules tivozanib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Fotivda en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Fotivda en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

De werkzame stof in Fotivda is tivozanib, dat een proteïnekinaseremmer is. Tivozanib vermindert de bloedtoevoer naar de tumor, waardoor de groei en de verspreiding van kankercellen vertraagd worden. Het werkt door de werking van een eiwit, vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) genaamd, te blokkeren. Door de werking van VEGF te blokkeren, wordt de vorming van nieuwe bloedvaten voorkomen.

Fotivda wordt gebruikt om volwassenen met gevorderde nierkanker te behandelen. Het wordt gebruikt als andere behandelingen, zoals interferon-alfa of interleukine-2 nog niet zijn gebruikt of niet hebben geholpen om uw ziekte te stoppen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt sint-janskruid (ook bekend als *Hypericum perforatum*, een kruidenpreparaat dat gebruikt wordt voor de behandeling van depressie en angst).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- als u een **hoge bloeddruk** heeft.
Fotivda kan uw bloeddruk verhogen. Uw arts zal uw bloeddruk regelmatig controleren en, als hij te hoog is, u een geneesmiddel geven om uw bloeddruk te verlagen of uw dosis Fotivda verlagen. Maar als uw bloeddruk te hoog blijft, kan uw arts beslissen om de behandeling met Fotivda te onderbreken of stop te zetten. Als u al een geneesmiddel gebruikt om een hoge bloeddruk te behandelen en uw arts de dosis Fotivda verlaagt of de behandeling onderbreekt of stopt, zal u regelmatig gecontroleerd worden op een lage bloeddruk.

- als u een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie) heeft of heeft gehad.
- als u problemen heeft met **bloedstolsels**.
Behandeling met Fotivda kan het risico verhogen op het ontwikkelen van een bloedstolsel (trombus) in uw bloedvaten die kan losbreken en door de bloedstroom meegevoerd kan worden om een ander bloedvat te blokkeren.
Vertel het uw arts als u ooit een van de volgende zaken heeft gehad:
 - een bloedstolsel in uw longen (met hoest, pijn op de borst, plotse kortademigheid of bloed ophoesten)
 - een bloedstolsel in uw benen of armen, ogen of hersenen (met pijn of zwelling in uw handen of voeten, verminderd zicht of veranderingen in uw geestestoestand)
 - een beroerte of tekenen en symptomen van een ‘miniberoerte’ (transiënte ischemische aanval)
 - een hartaanval
 - hoge bloeddruk
 - diabetes
 - zware chirurgische ingreep
 - meerdere letsels, zoals gebroken beenderen en schade aan inwendige organen
 - niet in staat om gedurende een lange periode te bewegen
 - hartfalen dat kortademigheid of gezwollen enkels kan veroorzaken
 - niet kunnen ademen, blauwe verkleuring van uw huid, vingertoppen of lippen, rusteloosheid, angst, verwardheid, veranderd bewustzijn of gevoel van waakzaamheid, snelle, oppervlakkige ademhaling, een razendsnel hart of extreem zweten.
- als u lijdt of geleden heeft aan een van deze symptomen of behandeld wordt voor hartfalen:
 - kortademigheid (dyspneu) als u een inspanning doet of als u ligt
 - zwak en moe gevoel
 - zwelling (oedeem) in uw benen, enkels en voeten
 - minder goed een lichamelijke activiteit kunnen uitvoeren
 - aanhoudende hoest of piepende ademhaling met wit of roze bloedgekleurd slijm
 Tekenen en symptomen van hartfalen zullen gecontroleerd worden terwijl u uw geneesmiddel inneemt. Indien nodig kan uw arts uw dosis Fotivda verlagen of deze behandeling onderbreken of stoppen.
- als u behandeld bent of behandeld geweest bent voor een **abnormale hartsnelheid en een abnormaal hartritme (aritmie)**. Uw arts zal het effect van Fotivda op uw hart controleren door de elektrische activiteit van uw hart te registreren (een elektrocardiogram) of door het meten van het calcium-, magnesium- en kaliumgehalte in uw bloed tijdens uw behandeling.
- als u **problemen** heeft met **uw lever**.
Uw arts zal regelmatig controleren hoe goed uw lever werkt vóór en tijdens de behandeling met Fotivda (bv. via bloedtesten) en indien nodig kan uw arts u Fotivda minder vaak laten innemen.
- als u **problemen heeft met uw schildklier of geneesmiddelen gebruikt om een schildklieraandoening te behandelen**. Behandeling met Fotivda kan uw schildklier minder goed doen werken dan gebruikelijk. Uw arts zal regelmatig controleren hoe goed uw schildklier werkt vóór en tijdens de behandeling met Fotivda (bv. via bloedtesten).

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige terwijl u dit middel inneemt:

- als u **kortademig wordt of gezwollen enkels heeft**.
Vertel dit uw arts onmiddellijk, want dit kunnen symptomen zijn van hartfalen. Uw arts zal dit controleren en afhankelijk van de ernst kan hij uw dosis Fotivda verlagen of de behandeling met Fotivda onderbreken of stoppen.
- als u problemen heeft gehad met **bloeding**.

Behandeling met Fotivda kan het risico op bloeding verhogen. Als u bloedingsproblemen krijgt (met pijnlijke, gezwollen maag (buik), bloed braken, bloed ophoesten, zwarte stoelgang, bloed in uw urine, hoofdpijn of veranderingen in uw geestestoestand), vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Het is mogelijk dat de behandeling met Fotivda tijdelijk gestopt moet worden.

- als laboratoriumtesten aantonen dat er **eiwit is in uw urine**.
Uw arts zal dit aan het begin van en tijdens uw behandeling controleren. Afhankelijk van de resultaten kan uw arts uw dosis Fotivda verlagen of deze behandeling onderbreken of stoppen.
- als u lijdt aan een hersenziekte, die **posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)** wordt genoemd.
Vertel het uw arts onmiddellijk als u symptomen heeft, zoals hoofdpijn, epileptische aanval (stuipen), gebrek aan energie, verwardheid, blindheid of andere gezichtsstoornissen en neurologische stoornissen, zoals zwakte in een arm of een been. Als de diagnose PRES gesteld wordt, zal uw arts de behandeling met Fotivda stopzetten.
- als de **huid op uw handpalmen en voetzolen** droog of gebarsten wordt, afschilfert, prikt of tintelt.
Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening die hand-voetsyndroom wordt genoemd. Uw arts zal de aandoening behandelen en afhankelijk van de ernst kan uw arts uw dosis Fotivda verlagen of deze behandeling onderbreken of stoppen.
- als u symptomen heeft van een **maag-darmperforatie of fistelvorming** (ontwikkeling van een gat in de maag of de darm of abnormale doorgangen die zich vormen tussen delen van de darm), zoals ernstige maagpijn, koude rillingen, koorts, misselijkheid, braken of pijnlijke darmverstopping, diarree of rectale bloeding.
Uw arts zal regelmatig controleren of u deze symptomen heeft tijdens uw behandeling met Fotivda.
- als u een **operatie of een andere vorm van chirurgie moet ondergaan**.
Uw arts kan u aanbevelen dat u tijdelijk stopt met het innemen van Fotivda als u een operatie of een chirurgische ingreep heeft, aangezien het de genezing van de wond kan beïnvloeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Fotivda **niet** aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit geneesmiddel werd niet bestudeerd bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Fotivda nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of uw apotheker. Dit geldt ook voor kruidenpreparaten en andere geneesmiddelen die u zonder voorschrift heeft gekocht.

Fotivda kan minder goed werken als het met bepaalde geneesmiddelen wordt ingenomen. Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt; hij/zij kan beslissen om uw medicatie te veranderen:

- dexamethason (een corticosteroïd om ontsteking te verminderen en stoornissen van het immuunsysteem te behandelen);
- rosuvastatine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het cholesterolgehalte in uw bloed te helpen verlagen);
- fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine (gebruikt om epilepsie te behandelen);
- nafcilline, rifampicine, rifabutine, rifapentine (antibiotica);
- sint-janskruid (ook bekend als *Hypericum perforatum*, een kruidenpreparaat dat gebruikt wordt voor de behandeling van depressie en angst) aangezien dit kruidenmiddel niet gelijktijdig met Fotivda gebruikt mag worden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

- **Neem Fotivda niet in als u zwanger bent.** Vertel dit uw arts zodat hij/zij met u de risico's van Fotivda voor u en uw kind kan bespreken.
- Zowel u als uw partner moeten **effectieve contraceptie** gebruiken. Als u of uw partner hormonale contraceptiva (de pil, een implantaat of pleister) gebruiken, **moet u een bijkomende barrièremethode gebruiken** gedurende de volledige behandeling en tot een maand na het beëindigen van de behandeling.
- **Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Fotivda**, want het is niet bekend of de werkzame stof Fotivda overgaat in de moedermelk. Neem contact op met uw arts als u al borstvoeding geeft.
- Neem contact op met uw arts als u van plan bent om zwanger te worden, want Fotivda kan de **vruchtbaarheid** van mannen en vrouwen beïnvloeden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Fotivda kan bijwerkingen hebben die uw rijvaardigheid of het gebruik van machines kunnen beïnvloeden. Vermijd om een voertuig te besturen of machines te bedienen als u zich zwak, moe of duizelig voelt. Zie ook rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen".

Fotivda bevat tartrazine (E102)

De drukinkt die op de Fotivda 890 microgram capsule wordt gebruikt, bevat tartrazine (E102), wat allergische reacties kan veroorzaken.

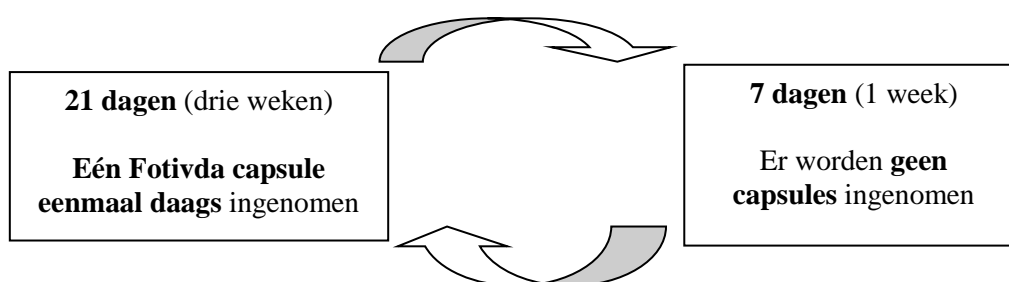
3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Aanbevolen dosering

De aanbevolen dosering is één capsule Fotivda 1340 microgram, eenmaal daags in te nemen gedurende 21 dagen (3 weken), gevolgd door een periode van 7 dagen (1 week) waarin geen capsules ingenomen worden.

Dit schema wordt herhaald in cycli van 4 weken.



Uw arts zal u regelmatig controleren en u zult normaal gezien Fotivda blijven innemen voor zo lang het blijft werken en u geen onaanvaardbare bijwerkingen krijgt.

Verlaagde dosis

Als u ernstige bijwerkingen ervaart, kan uw arts beslissen om de behandeling met Fotivda te onderbreken en/of de dosis te verlagen naar:

Eén capsule Fotivda van 890 microgram, eenmaal daags in te nemen gedurende 21 dagen (3 weken), gevolgd door een periode van 7 dagen (1 week) waarin geen capsules ingenomen worden.

Dit schema wordt herhaald in cycli van 4 weken.

Leverproblemen

Als u **leverproblemen** heeft, kan uw arts u uw dosis minder vaak laten innemen, tot eenmaal elke twee dagen (d.w.z. één capsule van 1340 microgram elke twee dagen).

Innemen met eten en drinken

Fotivda moet ingenomen worden met een glas water en kan met of zonder voedsel ingenomen worden. De capsule in zijn geheel inslikken. Niet kauwen op de capsule, de capsule niet oplossen of openen vóór het inslikken.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Vertel het uw arts onmiddellijk als u meer heeft ingenomen dan uw voorgeschreven dosis van 1 capsule per dag.

Te veel Fotivda innemen maakt de kans op bijwerkingen groter of maakt ze ernstiger, vooral een hoge bloeddruk. Raadpleeg **onmiddellijk een arts** als u verwardheid, veranderingen in uw geestestoestand of hoofdpijn ervaart. Dit zijn allemaal symptomen van een hoge bloeddruk.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een capsule bent vergeten in te nemen, neem dan **geen** capsule ter vervanging. Neem gewoon de volgende dosis op het geplande tijdstip in.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen.

Als u moet braken na het innemen van Fotivda, neem dan **geen** capsule ter vervanging. Neem gewoon de volgende dosis op het geplande tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij uw arts u zegt dit te doen. Als u stopt met het innemen van de capsules, kan uw aandoening erger worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Hoge bloeddruk is de meest ernstige en een zeer vaak voorkomende bijwerking (zie ook in rubriek 2 "*Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*").

Vertel het uw arts onmiddellijk als u denkt dat u een **hoge bloeddruk heeft**. Symptomen zijn onder andere ernstige hoofdpijn, troebel zicht, kortademigheid, veranderingen in uw geestestoestand, zoals zich angstig, verward of gedesoriënteerd voelen.

Uw arts zal uw bloeddruk regelmatig controleren tijdens uw behandeling met Fotivda. Als u een hoge bloeddruk krijgt, kan uw arts u een geneesmiddel voorschrijven om uw hoge bloeddruk te behandelen, uw dosis Fotivda verlagen of uw behandeling met Fotivda stoppen.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Spraakproblemen
- Diarree
- Eetlustverlies, gewichtsverlies
- Hoofdpijn

- Ademhalingsproblemen, kortademigheid tijdens een inspanning, hoesten
- Vermoeidheid, ongewone zwakte, pijn (inclusief in de mond, de beenderen, de armen en benen, de zij van het lichaam, de lies, de tumor)
- Ontsteking van de mond, lichte pijn of ongemak in de mond, zich misselijk voelen, pijn, ongemak en beklemd gevoel in de maag
- Hand-voetsyndroom met rood worden van de huid, zwelling, verdoofd gevoel en afschilferen van de huid op de handpalmen en voetzolen
- Rugpijn
- Vermoeidheid en gebrek aan energie

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Te traag werkende schildklier, waardoor symptomen, zoals vermoeidheid, lethargie, spierzwakte, trage hartslag, gewichtstoename kunnen optreden
- Niet kunnen slapen
- Zenuwschade, inclusief gevoelloosheid, tintelingen, gevoelige huid of gevoelloosheid en zwakte in de armen en de benen
- Gezichtsstoornissen, inclusief wazig zicht
- Snelle hartslag, beklemd gevoel op de borst, hartaanval/verminderde bloedstroom naar het hart, bloedstolsel in een slagader (bloedvat)
- Bloedstolsel in de longen. Symptomen bestaan onder andere uit hoesten, pijn op de borst, plotse kortademigheid of bloed ophoesten
- Bloedstolsel in een diepe ader, zoals in het been
- Zeer hoge bloeddruk die leidt tot een beroerte, blozende huid
- Bloedneus, lopende neus, verstopte neus
- Winderigheid (flatulentie), maagzuur, problemen en pijn bij het slikken, keelpijn, opgeblazen gevoel in de maag, gezwollen en pijnlijke tong, ontstoken, pijnlijk en/of bloedend tandvlees
- Veranderingen in smaak of verlies van de smaak
- Duizeligheid, gerinkel in de oren, duizeligheid en een draaiurig gevoel (draaiduizeligheid)
- Bloeding, bv. in de hersenen, uit de mond, tandvlees, longen, maag, darmzweren, vrouwelijke geslachtsorganen, aars, bijnier
- Bloed ophoesten, bloed braken
- Bleekheid en vermoeidheid door overmatige bloeding
- Misselijkheid, verstoorde spijsvertering (indigestie), verstopping (obstipatie), droge mond
- Jeukende huid, huiduitslag, jeuk over het hele lichaam, vervellen van de huid, droge huid, haarverlies, roodheid van de huid inclusief de handen en het lichaam, acne
- Koorts, pijn op de borst, zwellen van de voeten en de benen, koude rillingen en lage lichaamstemperatuur
- Gewrichtspijn, spierpijn
- Verhoogde hoeveelheid eiwit in de urine
- Abnormale bloedtestresultaten voor de lever, de alvleesklier (pancreas), de nier en de schildklier
- Ontsteking van de alvleesklier (pancreas) die ernstige maagpijn veroorzaakt die kan uitstralen naar uw rug

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Huiduitslag met etter, schimmelinfecties
- Gemakkelijk blauwe plekken krijgen, onderhuidse bloedingen
- Overactieve schildklier (die symptomen kan veroorzaken, zoals verhoogde eetlust, gewichtsverlies, intolerantie voor warmte, meer zweten, beven, snelle hartslag), vergrote schildklier
- Stijging van het aantal rode bloedcellen
- Geheugenverlies
- Tijdelijk verminderde bloedstroom naar de hersenen
- Waterige ogen
- Verstopte oren
- Te kleine bloedstroom naar de bloedvaten van het hart

- Zweer in de dunne darm veroorzaakt door maagzuur
- Rode, gezwollen en pijnlijke huid, afschilferende huid, overmatig zweten, netelroos (galbulten)
- Spierzwakte
- Zwelling of irritatie van de slijmvliezen
- Abnormaal electrocardiogram (ECG), snelle en/of onregelmatige hartslag
- Hartfalen. Symptomen bestaan onder andere uit kortademigheid of gezwollen enkels. Zwelling in de longen, veroorzaakt door vochttopstapeling

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES). Symptomen bestaan onder andere uit hoofdpijn, stuipen, gebrek aan energie, verwardheid, blindheid of andere gezichtsstoornissen en neurologische stoornissen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Fotivda 890 microgram harde capsules

De werkzame stof in dit middel is tivozanib. Elke capsule bevat tivozanibhydrochloridemonohydraat, equivalent aan 890 microgram tivozanib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- *Inhoud capsule:* mannitol, magnesiumstearaat.
- *Capsule:* gelatine, titaniumdioxide (E171), indigokarmijn (E132), geel ijzeroxide (E172).
- *Drukinkt, geel:* schellak, propyleenglycol, sterke ammoniakoplossing, titaniumdioxide (E171), tartrazine aluminiumlak (E102) (zie rubriek 2 “Fotivda bevat tartrazine (E102)”).
- *Drukinkt, blauw:* schellak, propyleenglycol, sterke ammoniakoplossing, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

Fotivda 1340 microgram harde capsules

De werkzame stof in dit middel is tivozanib. Elke capsule bevat tivozanibhydrochloridemonohydraat, equivalent aan 1340 microgram tivozanib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- *Inhoud capsule:* mannitol, magnesiumstearaat.
- *Capsule:* gelatine, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).
- *Drukinkt, blauw:* schellak, propyleenglycol, sterke ammoniakoplossing, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

Hoe ziet Fotivda eruit en hoeveel zit er in verpakking?

Fotivda 890 microgram harde capsules hebben een donkerblauwe, opake dop en felgele, opake romp. De dop is bedrukt met “TIVZ” in gele inkt en de romp is bedrukt met “LD” in donkerblauwe inkt.

Fotivda 1340 microgram harde capsules hebben een felgele, opake dop en felgele, opake romp. De dop is bedrukt met “TIVZ” in donkerblauwe inkt en de romp is bedrukt met “SD” in donkerblauwe inkt.

Fotivda 890 microgram en Fotivda 1340 microgram zijn te verkrijgen in verpakkingen van 21 capsules in HDPE-flessen met kindveilige sluiting.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.