

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fotivda 890 mikrograma tvrde kapsule
Fotivda 1340 mikrograma tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fotivda 890 mikrograma tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži tivozanibklorid hidrat u količini koja odgovara 890 mikrograma tivozaniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži tartrazin (E102) u tragovima (8 – 12% sastava žute tinte za označavanje) (vidjeti dio 4.4).

Fotivda 1340 mikrograma tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži tivozanibklorid hidrat u količini koja odgovara 1340 mikrograma tivozaniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrde kapsule.

Fotivda 890 mikrograma tvrde kapsule

Tvrda kapsula s tamnoplavom neprozirnom kapicom i svjetložutim neprozirnim tijelom, žutom tintom otisnutom oznakom „TIVZ“ na kapici i tamnoplavom tintom otisnutom oznakom „LD“ na tijelu.

Fotivda 1340 mikrograma tvrde kapsule

Tvrda kapsula sa svjetložutom neprozirnom kapicom i svjetložutim neprozirnim tijelom, tamnoplavom tintom otisnutom oznakom „TIVZ“ na kapici i tamnoplavom tintom otisnutom oznakom „SD“ na tijelu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fotivda je indicirana za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (engl. *renal cell carcinoma*, RCC) i za liječenje odraslih bolesnika koji do sada nisu primali inhibitore VEGFR i mTOR putova, kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon jednog prethodnog liječenja citokinima kod uznapredovalog RCC-a.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjenu Fotivde treba nadzirati liječnik koji posjeduje iskustvo u primjeni lijekova za liječenje raka.

Doziranje

Preporučena doza tivozaniba je 1340 mikrograma jednom dnevno tijekom 21 dana, nakon čega slijedi stanica od 7 dana, što zajedno čini jedan kompletan ciklus liječenja od 4 tjedna.

Ovaj raspored liječenja potrebno je nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

U jednom danu ne smije se uzeti više od jedne doze Fotivde.

Promjena doziranja

Pojava nuspojava može zahtijevati privremeni prekid i/ili smanjenje doze tivozaniba (vidjeti dio 4.4). U pivotalnom ispitivanju doza je smanjena za događaje 3. stupnja i privremeno prekinuta za događaje 4. stupnja.

Kad je potrebno smanjenje doze, doza tivozaniba može se smanjiti na 890 mikrograma jednom dnevno, uz uobičajeni raspored liječenja od 21 dan, nakon čega slijedi stanka od 7 dana.

Propuštena doza

U slučaju propuštene doze, ne smije se uzeti zamjenska doza kako bi se nadoknadila zaboravljena doza. Sljedeću dozu treba uzeti u iduće planirano vrijeme.

U slučaju povraćanja zamjensku dozu se ne smije uzeti; sljedeću dozu treba uzeti u sljedeće planirano vrijeme.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tivozaniba u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Nema relevantne primjene tivozaniba u pedijatrijskoj populaciji kod indikacije uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica.

Stariji bolesnici

Kod bolesnika starih 65 godina ili starijih nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Oprez se savjetuje kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog ograničenog iskustva, kao i kod bolesnika koji su na dijalizi, zbog nepostojanja iskustva s tivozanibom kod ove populacije bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Svi bolesnici trebaju obaviti testove funkcije jetre, uključujući alanin aminotransferazu (ALT), aspartat aminotransferazu (AST), bilirubin i alkalnu fosfatazu (AP), kako bi se funkcija jetre utvrdila prije početka i tijekom liječenja tivozanibom.

Tivozanib se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre treba liječiti samo jednom kapsulom tivozaniba od 1340 mikrograma svaki drugi dan, jer bi kod njih mogao postojati povećan rizik od nuspojava zbog povećane izloženosti kod doze od 1340 mikrograma svaki dan (vidjeti dio 4.4 i dio 5.2). Prilagodba doze nije potrebna kad se tivozanib primjenjuje kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Tivozanib treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre uz pažljivo praćenje podnošljivosti.

Način primjene

Lijek Fotivda uzima se peroralno.

Lijek Fotivda može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Kapsule se moraju progutati cijele s čašom vode i ne smiju se otvarati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s biljnim preparatima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipertenzija

U kliničkim ispitivanjima s tivozanibom nastupila je hipertenzija (uključujući perzistirajuću tešku hipertenziju) (vidjeti dio 4.8). Kod otprilike jedne trećine bolesnika, hipertenzija se razvila unutar prva 2 mjeseca liječenja. Prije početka liječenja tivozanibom potrebno je dobro kontrolirati krvni tlak. Tijekom liječenja potrebno je pratiti bolesnike zbog hipertenzije i po potrebi liječiti lijekovima za snižavanje krvnog tlaka u skladu sa standardnom medicinskom praksom. U slučaju perzistirajuće hipertenzije usprkos primjeni lijekova za snižavanje krvnog tlaka, dozu tivozaniba potrebno je smanjiti ili je potrebno privremeno prekinuti terapiju i ponovno je započeti nižom dozom jednom kad krvni tlak bude stabilan, u skladu s kliničkom procjenom (vidjeti dio 4.2). Prestanak liječenja trebalo bi razmotriti u slučaju perzistirajuće teške hipertenzije, sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (vidjeti u nastavku) ili drugih komplikacija hipertenzije. Kod bolesnika koji uzimaju lijekove za snižavanje krvnog tlaka potrebno je pratiti nastupanje hipotenzije kod privremenog prekida ili prestanka terapije tivozanibom.

Arterijski tromboembolijski događaji

U kliničkim ispitivanjima s tivozanibom, nastupili su arterijski tromboembolijski događaji (engl. *arterial thromboembolic events*, ATE) (vidjeti dio 4.8). Faktori rizika za ATE uključuju malignu bolest, dob višu od 65 godina, hipertenziju, dijabetes melitus, pušenje, hiperkolesterolemiju i raniju tromboembolijsku bolest. Tivozanib nije ispitivan kod bolesnika koji su imali ATE tijekom 6 mjeseci koji su prethodili početku kliničkog ispitivanja. Tivozanib se mora primjenjivati pažljivo kod bolesnika kod kojih postoji rizik od ili koji imaju povijest navedenih događaja (npr. infarkt miokarda, moždani udar).

Venski tromboembolijski događaji

U kliničkim ispitivanjima s tivozanibom zabilježeni su venski tromboembolijski događaji (engl. *venous thromboembolic events*, VTE), uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu (vidjeti dio 4.8). Faktori rizika za VTE uključuju težu operaciju, višestruku traumu, ranije VTE-ove, stariju dob, pretilost, zatajenje srca ili disanja te dugo razdoblje nepokretnosti. Tivozanib nije ispitivan kod bolesnika koji su imali VTE tijekom 6 mjeseci koji su prethodili početku kliničkog ispitivanja. Odluku o liječenju, naročito kod bolesnika kod kojih postoji rizik od VTE-a, trebalo bi temeljiti na procjeni koristi/rizika za pojedinog bolesnika.

Zatajenje srca

U kliničkim ispitivanjima u kojima se tivozanib koristio kao monoterapija kod liječenja bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica (RCC) prijavljeno je zatajenje srca (vidjeti dio 4.8). Znakove ili simptome zatajenja srca potrebno je tijekom trajanja liječenja tivozanibom periodički pratiti. Postupanje u slučaju zatajenja srca može zahtijevati privremeni prekid ili trajno obustavljanje i/ili smanjenje doze tivozaniba uz dodatno liječenje potencijalnih podležćih uzroka zatajenja srca, npr. hipertenzije.

Krvarenje

U kliničkim ispitivanjima s tivozanibom prijavljeni su slučajevi krvarenja (vidjeti dio 4.8). Tivozanib se mora primjenjivati pažljivo kod bolesnika kod kojih postoji rizik ili povijest krvarenja. Ako krvarenje zahtijeva medicinsku intervenciju, terapiju tivozanibom potrebno je privremeno prekinuti.

Proteinurija

Proteinurija je prijavljena u kliničkim ispitivanjima s tivozanibom (vidjeti dio 4.8). Praćenje moguće pojave proteinurije preporučuje se prije početka te periodički tijekom liječenja. Kod bolesnika kod kojih se razvije proteinurija 2. stupnja ($> 1,0 - 3,4$ g/24 sata) ili 3. stupnja ($\geq 3,5$ g/24 sata) (prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE]), dozu tivozaniba potrebno je smanjiti ili je privremeno potrebno prekinuti liječenje. Ako se kod bolesnika razvije

proteinurija 4. stupnja (nefrotski sindrom), terapiju tivozanibom treba obustaviti. Faktori rizika za proteinuriju uključuju visoki krvni tlak.

Hepatotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima s tivozanibom, prijavljene su povišene vrijednosti ALT-a, AST-a i bilirubina (vidjeti dio 4.8). Većina povišenih vrijednosti AST-a i ALT-a nije bila praćena istovremenim povišenim bilirubinom. AST, ALT, bilirubin i AP potrebno je pratiti prije početka i periodički tijekom liječenja tivozanibom, jer postoji potencijalni rizik od hepatotoksičnosti (vidjeti dio 4.2).

Tivozanib se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

U kliničkim ispitivanjima potvrđen je jedan slučaj sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) nakon liječenja tivozanibom (vidjeti dio 4.8). PRES je neurološki poremećaj koji se može manifestirati glavoboljom, napadajima, letargijom, konfuzijom, sljepoćom i drugim poremećajima vida i neurološkim poremećajima. Može biti prisutna blaga do teška hipertenzija. Za potvrdu dijagnoze PRES-a potrebno je obaviti snimanje magnetskom rezonancijom. Terapija tivozanibom se mora prekinuti kod bolesnika kod kojih su se pojavili znakovi ili simptomi PRES-a. Sigurnost ponovnog započinjanja terapije tivozanibom kod bolesnika koji su ranije imali PRES nije poznata i kod takvih se bolesnika tivozanib smije koristiti samo uz oprez.

Reakcija kože šaka i stopala

U kliničkim ispitivanjima s tivozanibom prijavljena je reakcija kože šaka i stopala (palmaro-plantarna eritrodizesteziya). Većina događaja u pet monoterapijskih ispitivanja karcinoma bubrežnih stanica bilo je CTC 1. ili 2. stupnja ($\geq$ CTC 3. stupnja primijećen je kod $< 2\%$ bolesnika liječenih tivozanibom), dok ozbiljnih događaja nije bilo (vidjeti dio 4.8). Liječenje bolesnika s reakcijom kože šaka i stopala (engl. *hand-foot skin reaction*, HFSR) može uključivati topikalnu primjenu lijekova za ublažavanje simptoma, uz razmatranje privremenog prekida i/ili smanjenja terapijske doze ili, kod težih ili perzistentnih slučajeva, trajni prekid liječenja.

Produženje QT intervala

U kliničkim ispitivanjima s tivozanibom, prijavljeno je produženje QT/QTc intervala (vidjeti dio 4.8 i dio 5.1). Produženjem QT/QTc intervala može se povećati rizik od ventrikularnih aritmija. Preporučuje se oprezna primjena tivozaniba kod bolesnika koji imaju povijest produženja QT intervala ili drugih relevantnih srčanih bolesti koje su otprije prisutne i kod onih bolesnika koji primaju druge lijekove za koje se zna da produžuju QT interval. Preporučuje se početno i periodičko praćenje EKG-a i održavanje elektrolita (npr. kalcija, magnezija, kalija) unutar normalnog raspona.

Gastrointestinalna perforacija/fistula

Tijekom terapije tivozanibom preporučuje se periodičko praćenje simptoma gastrointestinalne perforacije ili fistule, a tivozanib treba primjenjivati oprezno kod bolesnika kod kojih postoji rizik od gastrointestinalne perforacije ili fistule.

Komplikacije kod zacjeljivanja rana

Kao mjera opreza, kod bolesnika koji se podvrgavaju težim operativnim zahvatima preporučuje se privremeni prekid terapije tivozanibom. Odluku o nastavku terapije tivozanibom nakon operacije treba temeljiti na kliničkoj procjeni odgovarajućeg zacjeljivanja rane.

Hipotireoza

U kliničkim ispitivanjima s tivozanibom, prijavljeni su slučajevi hipotireoze (vidjeti dio 4.8). Primijećeno je da se hipotireoza javlja u bilo kojem trenutku tijekom liječenja tivozanibom, već unutar prva dva mjeseca nakon početka liječenja. Faktori rizika za hipotireozu uključuju prethodnu povijest hipotireoze i uzimanje antitireoidnih lijekova. Funkciju štitnjače potrebno je pratiti prije početka i periodički tijekom liječenja tivozanibom. Hipotireoza se treba liječiti u skladu s uobičajenom medicinskom praksom.

Stariji bolesnici

Disfonija, dijareja, umor, gubitak težine, smanjen apetit i hipotireoza češće se javljaju kod bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Zdravstveni radnici moraju biti svjesni činjenice da kod starijih bolesnika može postojati povećan rizik od nuspojava.

Tartrazin

Fotivda tvrde kapsule od 890 mikrograma sadrže tartrazin (E102) koji može izazvati alergijske reakcije.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka Fotivda potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindikacija za istodobnu primjenu

Biljni preparati koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) su kontraindicirani. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, uzimanje je potrebno prekinuti prije početka liječenja tivozanibom. Inducirajući učinak gospine trave može trajati barem još 2 tjedna nakon prestanka liječenja gospinom travom (vidjeti dio 4.3).

Jaki induktori enzima CYP3A4

U kliničkom ispitivanju kod zdravih dobrovoljnih sudionika, istodobna primjena jedne doze od 1340 mikrograma tivozaniba s jakim induktorom enzima CYP3A4 u stanju dinamičke ravnoteže (rifampin 600 mg jednom dnevno) smanjila je prosječni poluvijek tivozaniba sa 121 na 54 sata, što je bilo povezano sa smanjenjem $AUC_{0-\infty}$ jedne doze od 48% u usporedbi s $AUC_{0-\infty}$ pri izostanku rifampina. Prosječne vrijednosti C_{max} i AUC_{0-24hr} nisu se značajnije mijenjale (povećanje C_{max} od 8% i smanjenje AUC_{0-24hr} od 6%). Klinički učinci jakih induktora enzima CYP3A4 na ponovljeno svakodnevno doziranje tivozaniba nisu ispitivani, ali postoji mogućnost za skraćivanje prosječnog vremena do postizanja stanja dinamičke ravnoteže i smanjenje prosječne koncentracije tivozaniba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže, zbog smanjenja poluvijeka. Preporučuje se oprez kod istodobne primjene tivozaniba s jakim induktorima enzima CYP3A4, ako se koriste.

Za umjerene induktore enzima CYP3A4 ne očekuje se klinički značajan učinak na izloženost tivozanibu.

Inhibitori enzima CYP3A4

U kliničkom ispitivanju kod zdravih dobrovoljnih sudionika, istodobna primjena tivozaniba s potentnim inhibitorom enzima CYP3A4, ketokonazolom (400 mg jednom dnevno), nije imala nikakav učinak na koncentracije tivozaniba u serumu (C_{max} ili AUC); stoga nije vjerojatno da se izloženost tivozanibu može mijenjati inhibitorima enzima CYP3A4.

Lijekovi čija je apsorpcija u crijevu ograničena proteinom rezistencije raka dojke

Tivozanib inhibira transportni protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer-resistance protein*, BCRP) *in vitro*, ali klinički značaj ovog nalaza nije poznat (vidjeti dio 5.2). Ako se tivozanib primjenjuje istodobno s rosuvastatinom, treba biti oprezan. Potrebno je razmotriti i primjenu zamjenskog statina koji ne podliježe ograničenju apsorpcije u crijevima BCRP-om. Bolesnici koji peroralno uzimaju supstrat BCRP-a s klinički značajnom interakcijom efluksa u crijevu trebaju osigurati odgovarajući vremenski razmak (npr. 2 sata) između primjene tivozaniba i supstrata BCRP-a.

Kontracepcijska sredstva

Trenutačno nije poznato može li tivozanib smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva, pa žene koje koriste hormonske kontraceptive trebaju koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija kod žena i muškaraca

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju izbjegavati trudnoću dok uzimaju tivozanib. Partnerice muškaraca koji uzimaju tivozanib također trebaju izbjegavati trudnoću. Muški i ženski bolesnici i njihovi partneri i partnerice trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom trajanja terapije i najmanje mjesec dana nakon završetka terapije. Trenutačno nije poznato može li tivozanib smanjiti učinak hormonskih kontracepcijskih sredstava, pa žene koje koriste hormonska kontracepcijska sredstva trebaju koristiti i dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tivozaniba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Tivozanib se ne smije uzimati tijekom trudnoće. Ako se tivozanib uzima tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja tivozaniba, potrebno joj je objasniti potencijalne opasnosti koje postoje za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tivozanib u majčino mlijeko, no za to postoji mogućnost. Zbog potencijalnih nuspojava uzrokovanih tivozanibom u dojene djece, žene ne smiju dojiti dok uzimaju tivozanib.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da liječenje tivozanibom može utjecati na plodnost ženki i mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tivozanib može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno uputiti na oprez tijekom upravljanja vozilima i rada sa strojevima ako za vrijeme liječenja tivozanibom osjete asteniju, umor i/ili omaglicu (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Združeni podaci 674 bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (RCC) koji su nastavili primati tivozanib kao početnu ispitivanu terapiju u pet temeljnih ispitivanja monoterapije kod karcinoma bubrežnih stanica (RCC) procijenjeni su u cjelokupnom ocjenjivanju sigurnosti i podnošljivosti tivozaniba.

Najbitnija ozbiljna nuspojava je hipertenzija.

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja uključuju hipertenziju (47,6%), disfoniju (26,9%), umor (25,8%) i dijareju (25,5%).

U pet temeljnih ispitivanja monoterapije kod karcinoma bubrežnih stanica (RCC) terapija tivozanibom prekinuta je kod ukupno 20 bolesnika (3%) zbog nuspojava, najčešće zbog hipertenzije (0,4%), perzistentne teške hipertenzije (0,3%) ili akutnog infarkta miokarda (0,3%). Najčešće nuspojave koje dovode do smanjenja doze/privremenog prekida terapije tivozanibom bile su hipertenzija (4,7%), dijareja (3,1%) i umor (1,8%).

Kod bolesnika koji su tivozanib primali kao početnu terapiju pojavile su se tri nuspojave sa smrtnim ishodom; jedna je bila nekontrolirana hipertenzija u okolnostima u kojima postoji sumnja na predoziranje (vidjeti dio 4.9), dok su dvije prijavljene samo kao smrt.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave koje se javljaju kod bolesnika koji su nastavili primati tivozanib kao inicijalnu ispitivanu terapiju u pet monoterapijskih ispitivanja RCC-a združene su i navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC) i učestalosti. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene prema ozbiljnosti, od najozbiljnije do najmanje ozbiljne.

Tablica 1: Tablični prikaz nuspojava (prikazano koristeći učestalosti za nuspojave svih uzroka)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Gljivične infekcije Pustularni osip		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija	Trombocitopenija Povišeni hemoglobin		
Endokrini poremećaji		Hipotireoza	Hipertireoza Struma ¹		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjeni apetit	Anoreksija			
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica			
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Periferna neuropatija ² Omaglica Disgeuzija ³	Tranzitorna ishemijska ataka (TIA) Poremećaj pamćenja ⁴	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) ⁵	
Poremećaji oka		Poremećaji vida ⁶	Pojačano suženje oka		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica Tinitus	Začepljenje ušiju		
Srčani poremećaji		Infarkt miokarda (akutni) / ishemija ⁷ Angina pectoris Tahikardija ⁸	Plućni edem Insuficijencija koronarne arterije Produženi QT interval u EKG-u		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija	Krvarenje ⁹ Arterijska tromboembolija ¹⁰ Venska tromboembolija ¹¹ Perzistentna teška hipertenzija ¹² Naleti crvenila ¹³			Aneurizme i disekcije arterije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja ¹⁴ Disfonija Kašalj	Krvarenje iz nosa Rinoreja Začepljenje nosa			
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu ¹⁵ Mučnina Dijareja Stomatitis ¹⁶	Pankreatitis ¹⁷ Disfagija ¹⁸ Povraćanje Gastroezofagealna refluksna bolest Distenzija abdomena Glositis ¹⁹ Gingivitis ²⁰ Dispepsija Konstipacija Suha usta Flatulencija	Čir dvanaesnika		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji jetre i žuči		Povišene vrijednosti ALT-a / AST-a ²¹ Povišena gama-glutamilttransferaza Povišena alkalna fosfataza u krvi			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Palmaro-plantarna eritrodizesteziya / Sindrom reakcije kože šaka i stopala (PPE/HFS)	Ljuštenje kože Eritem ²² Svrbež ²³ Alopecija Osip ²⁴ Akne ²⁵ Suha koža	Urtikarija Dermatitis ²⁶ Prekomjerno znojenje Kseroderma		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Artralgiya Mialgiya Mišićno-koštana bol u prsištu	Slabost mišića		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Proteinurija Povišeni kreatinin u krvi			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol ²⁷ Astenija Umor	Bol u prsištu ²⁸ Zimica ²⁹ Pireksija Periferni edem	Upala sluznice		
Pretrage	Smanjenje tjelesne težine	Povišena amilaza Povišena lipaza Povišena vrijednost hormona koji stimulira štitnjaču u krvi			

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja prikazane su korištenjem učestalosti za nuspojave izazvane svim uzrocima.

Kombinacije uključuju sljedeće izraze:

- 1 Struma uključujući strumu i toksičnu nodularnu strumu
- 2 Periferna neuropatija uključujući hiperesteziju, hipoesteziju, mononeuropatiju, perifernu neuropatiju, perifernu senzornu neuropatiju i paresteziju
- 3 Disgeuzija uključujući ageuziju, disgeuziju i hipogeuziju
- 4 Poremećaj pamćenja uključujući amneziju i poremećaj pamćenja
- 5 PRES nije zabilježen u bolesnika koji su se liječili tirozanimomom u pet monoterapijskih ispitivanja RCC-a. Jedan bolesnik imao je PRES 4. stupnja i hipertenziju u ispitivanju AV-951-09-901
- 6 Poremećaj vida uključujući smanjenu oštrinu vida, zamagljen vid i poremećaj vida
- 7 Infarkt miokarda (akutni) / ishemija uključujući akutni infarkt miokarda, ishemiju i infarkt miokarda
- 8 Tahikardija uključujući sinusnu tahikardiju, supraventrikularnu tahikardiju, tahikardiju i paroksizmalnu tahikardiju

- 9 Krvarenje uključujući krvarenje nadbubrežne žlijezde, krvarenje iz anusa, krvarenja cerviksa i maternice, krvarenje čira na dvanaesniku, krvarenje desni, hematemezu, hemoptizu, anemiju uzrokovana hemoragijom, hemoragijski erozivni gastritis, hemoragijski moždani udar, krvarenje iz usta, krvarenje u plućima i krvarenje u respiratornom traktu
- 10 Arterijska tromboembolija uključujući akutni infarkt miokarda, arterijsku trombozu, trombozu ilijačne arterije, ishemijski moždani udar, infarkt miokarda i tranzitornu ishemijsku ataku
- 11 Venska tromboembolija uključujući duboku vensku trombozu, vensku emboliju i plućnu emboliju
- 12 Perzistentna teška hipertenzija uključujući hipertenzivnu krizu
- 13 Naleti crvenila uključujući nalete crvenila i navale vrućine
- 14 Dispneja uključujući dispneju i dispneju pri naporu
- 15 Bol u abdomenu uključujući nelagodu u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena i tvrdi abdomen
- 16 Stomatitis uključujući nelagodu u ustima, poremećaj usne šupljine i stomatitis
- 17 Pankreatitis uključujući pankreatitis i akutni pankreatitis
- 18 Disfagija uključujući disfagiju, odinofagiju i orofaringealnu bol
- 19 Glositis uključujući glositis i glosodiniiju
- 20 Gingivitis uključujući krvarenje desni, poremećaj desni, bolove u desnima i gingivitis
- 21 Povišena alanin aminotransferaza (ALT) / aspartat aminotransferaza (AST) uključujući povišeni ALT i AST
- 22 Eritem uključujući eritem, generalizirani eritem i eritem dlanova
- 23 Svrbež uključujući generalizirani svrbež i svrbež
- 24 Osip uključujući osip, eritematozni osip, generalizirani osip, makulopapularni osip, papularni osip i pruritični osip
- 25 Akne uključujući akne i akneiformni dermatitis
- 26 Dermatitis uključujući dermatitis i bulozni dermatitis
- 27 Bol uključujući bol u kostima, bol izazvanu rakom, bol u slabinama, bol u preponama, bol u ustima, bol, bol u ekstremitetima i bolove izazvane tumorom
- 28 Bol u prsištu uključujući bol u prsištu i nekardiološku bol u prsištu
- 29 Zimica uključujući zimicu i hipotermiju

Opis odabranih nuspojava

Hipertenzija

Hipertenzija je kao nuspojava prijavljena kod 47,6% bolesnika koji su primali tivozanib kao početnu terapiju; kod 23,0% hipertenzija je bila CTC ≥ 3 . stupanj. Perzistentna teška hipertenzija („hipertenzivna kriza“) bila je nuspojava u 1,0%, a CTC 3. stupnja ili više u 0,9%. Jedan bolesnik je umro od nekontrolirane hipertenzije u okolnostima u kojima je postojala sumnja na predoziranje.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

PRES (poznat i kao sindrom posteriorne reverzibilne leukoencefalopatije (RPLS)) potvrđen je kod jednog bolesnika koji nije imao RCC, nakon otprilike 8 tjedana terapije tivozanibom. PRES je neurološki poremećaj koji se može manifestirati glavoboljom, napadajima, letargijom, konfuzijom, sljepoćom i drugim poremećajima vida i neurološkim poremećajima. Može biti prisutna blaga do teška hipertenzija (vidjeti dio 4.4).

Venska tromboembolija

Plućna embolija prijavljena je kod bolesnika (0,7%) koji su primali tivozanib kao inicijalnu terapiju u pet temeljnih ispitivanja monoterapije RCC-a, u većini slučajeva CTC-a ≥ 3 . stupnja (vidjeti dio 4.4). Duboka venska tromboza prijavljena je također kod dva bolesnika koji su primali inicijalnu terapiju tivozanibom (0,3%) i kod jednog se radilo o CTC-u ≥ 3 . stupnja (0,1%).

Arterijski tromboembolijski događaji

Arterijske tromboembolijske nuspojave u bolesnika koji su primali tivozanib kao inicijalnu terapiju bile su ishemijski moždani udar (1,0%), infarkt miokarda (0,7%), tranzitorna ishemijska ataka (0,7%) i akutni infarkt miokarda (0,4%), od kojih je većina bila najmanje CTC 3. stupnja uz prisutnost tromboze ilijačne arterije (0,1%). Nije bilo smrtnih ishoda zbog arterijskih tromboembolijskih nuspojava u bolesnika koji su primali tivozanib kao inicijalnu terapiju, ali je infarkt miokarda u jednog bolesnika koji je primao tivozanib kao drugu liniju liječenja bio sa smrtnim ishodom.

Zatajenje srca

Plućni edem prijavljen je kod dva bolesnika (0,3%) koji su primali tivozanib kao inicijalnu terapiju u pet temeljnih ispitivanja monoterapije kod karcinoma bubrežnih stanica. Oba događaja bila su CTC 3. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Produženje QT/QTc intervala

Produženje QT intervala prijavljeno je kod dva bolesnika (CTC 2. i 3. stupnja) u ispitivanju sigurnosti tivozaniba za srce; nijedna reakcija nije smatrana ozbiljnom (vidjeti dio 4.4 i dio 5.1).

Hipotireoza

Hipotireoza je prijavljena kao nuspojava u 5,6% bolesnika tijekom inicijalne terapije i u svim slučajevima bila je CTC 2. stupnja ili niža. Kao ozbiljna prijavljena je kod jednog bolesnika.

Krvarenje

Prijavljene su nuspojave krvarenja u temeljnim ispitivanjima monoterapije tijekom inicijalne terapije (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Dva bolesnika su tijekom ispitivanja monoterapije primila prekomjerne doze tivozaniba. Kod bolesnika s poviješću hipertenzije nastupila je pogoršana nekontrolirana hipertenzija koja je imala smrtni ishod nakon uzimanja 3 doze od 1340 mikrograma tivozaniba u jednom danu (ukupno 4020 mikrograma). Drugi bolesnik, koji je uzeo 2 doze od 1340 mikrograma tivozaniba u jednom danu (ukupno 2680 mikrograma), nije imao nikakve nuspojave. Prije početka uzimanja tivozaniba potrebno je dobro kontrolirati krvni tlak, a bolesnike je potrebno pratiti kako im se tlak ne bi povećao tijekom terapije (vidjeti dio 4.4).

U slučajevima u kojima se sumnja na predoziranje, potrebno je prekinuti primjenu tivozaniba i kontrolirati krvni tlak bolesnika zbog moguće hipertenzije te po potrebi korigirati standardnom terapijom za hipertenziju.

Ne postoji posebna terapija niti antidot za slučaj predoziranja tivozanibom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EK03

Mehanizam djelovanja

Tivozanib potentno i selektivno blokira sva tri receptora za vaskularni endotelni faktor rasta (VEGFR) i pokazalo se da blokira i različite biokemijske i biološke odgovore inducirane VEGF-om *in vitro*, uključujući fosforilaciju induciranu VEGF ligandom kod svih triju VEGFR-ova 1, 2 i 3 i proliferaciju humanih endotelnih stanica. Sljedeća kinaza koja se može najviše inhibirati je c-kit, koja je 8 puta manje osjetljiva na inhibiciju tivozanibom u usporedbi s VEGFR-om 1, 2 i 3. VEGF je potentan mitogeni faktor koji ima središnju ulogu u angiogenezi i vaskularnoj permeabilnosti tumorskih tkiva. Blokiranjem aktiviranja VEGFR-a induciranog VEGF-om tivozanib inhibira angiogenezu i vaskularnu permeabilnost tumorskih tkiva, što dovodi do inhibicije rasta tumora *in vivo*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost tivozaniba u liječenju uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica (RCC) ispitivana je u sljedećim randomiziranim kliničkim ispitivanjima.

Ispitivanje AV-951-09-301

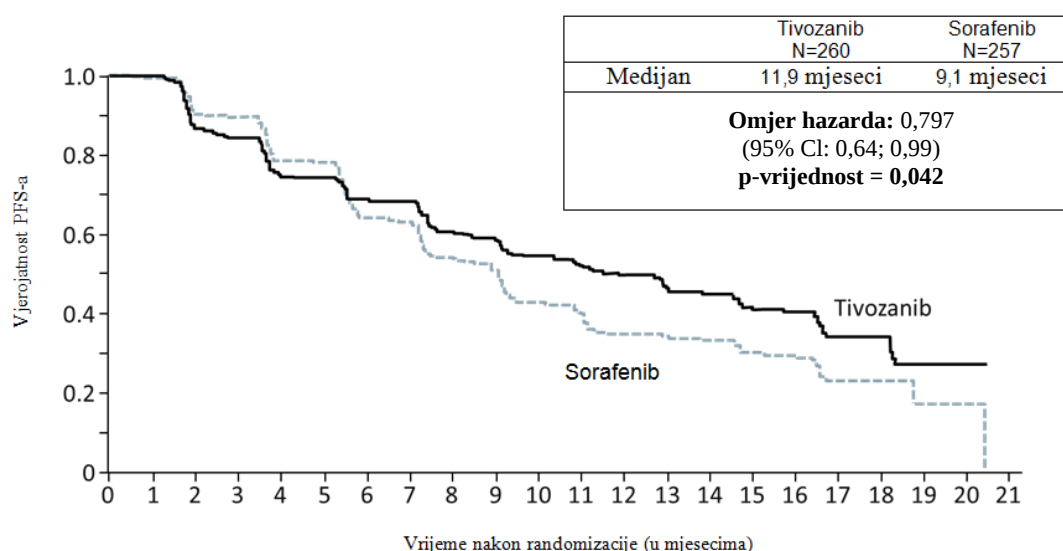
Ovo kontrolirano kliničko ispitivanje bila je randomizirano, multicentrično, otvoreno, međunarodno ispitivanje faze 3 kojim se tivozanib uspoređivao sa sorafenibom kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (RCC). Petsto sedamnaest (517) bolesnika s rekurentnim ili metastatskim karcinomom bubrežnih stanica (RCC) s jasnom staničnom komponentom randomizirano je (1:1) kako bi primali tivozanib od 1340 mikrograma jednom dnevno tijekom liječenja od 3 tjedna iza čega je slijedio 1 tjedan stanke (raspored 3/1) ili sorafenib od 400 mg dvaput dnevno. Ispitivanje je uključivalo bolesnike koji su svi prethodno obavili nefrektomiju i koji ili do tada nisu primali nikakvu terapiju ili nisu prethodno primili više od jedne sistemske terapije za metastaze (imunoterapiju/kemoterapiju); prethodno liječenje VEGF-om ili ciljana mTOR terapija nisu bile dozvoljene. Prijelaz na tivozanib dozvoljen je nakon utvrđene progresije na sorafenibu definirane kriterijima ocjenjivanja odgovora u solidnim tumorima (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, RECIST) u skladu s protokolom odvojenog nastavka ispitivanja.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS), na temelju neovisne slijepe radiološke procjene; ključne sekundarne mjere ishoda obuhvatile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) na temelju neovisne radiološke procjene.

Populacija planirana za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT) obuhvaćala je 517 bolesnika, 260 randomiziranih na tivozanib, a 257 na sorafenib. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su općenito dobro uravnotežene u skupini s tivozanibom i skupini sa sorafenibom što se tiče dobi bolesnika (srednja vrijednost dobi 58,2 godine u prvoj skupini i 58,4 godina u drugoj skupini), spolu (71,2% muškaraca u prvoj skupini i 73,5% u drugoj skupini), rasi (95,8% bijelaca u prvoj skupini i 96,9% u drugoj skupini), geografskoj regiji (88,1% iz srednje ili istočne Europe u prvoj skupini i 88,7 % u drugoj skupini) i prethodnom liječenju metastatskog karcinoma bubrežnih stanica (RCC) (69,6% bolesnika u prvoj skupini nisu primali prethodnu terapiju i 70,8% njih u drugoj skupini). Kod 30% bolesnika koji su prethodno primali liječenje, dominantna terapija bila je interferon alfa kao monoterapija koju je primilo 75 bolesnika u skupini s tivozanibom i 62 bolesnika u skupini sa sorafenibom.

Neovisna radiološka procjena pokazala je da kod tivozaniba postoji statistički značajno poboljšanje PFS-a i ORR-a u usporedbi sa sorafenibom (tablica 2 i slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierov prikaz preživljenja bez progresije, neovisna radiološka procjena (ITT populacija)



Tablica 2: Analiza djelotvornosti pomoću neovisne radiološke procjene (ITT populacija)

	Tivozanib		Sorafenib		Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost (log-rang test)
Preživljenje bez progresije [medijan, mjeseci (95% CI)], ITT populacija	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
Stopa objektivnog odgovora (95% CI), ITT populacija	N=260	33,1% (27,4; 39,2)	N=257	23,3% (18,3; 29,0)		0,014 ^c
Preživljenje bez progresije, podskupina bez prethodnog liječenja metastatskog karcinoma bubrežnih stanica (RCC) [medijan, mjeseci (95% CI)]	N=181	12,7 (9,1; 15,0)	N=181	9,1 (7,3; 10,8)	0,756 (0,580; 0,985) ^d	0,037 ^e
Preživljenje bez progresije, podskupina s jednom prethodnom terapijom za metastatsku bolest [medijan, mjeseci (95% CI)]	N=78	11,9 (8,0; 16,6)	N=76	9,1 (7,2; 11,1)	0,877 (0,587; 1,309) ^d	0,520 ^e

^a Omjer hazarda za skupinu s tivozanibom u usporedbi sa skupinom sa sorafenibom na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda. Faktori stratifikacije su broj prethodnih liječenja (0 ili 1) i broj mjesta s metastazama/zahvaćenih organa (1 ili ≥ 2). Pretpostavljajući proporcionalne hazarde, omjer hazarda manji od 1 upućuje na smanjenje stope hazarda u korist tivozaniba;

^b p-vrijednost temeljena na stratificiranom log-rang testu. Faktori stratifikacije su broj prethodnih liječenja (0 ili 1) i broj mjesta s metastazama/zahvaćenih organa (1 ili ≥ 2);

^c p-vrijednost temeljena na stratificiranoj Cochran-Mantel-Haenszelovoj (CMH) statistici. Faktori stratifikacije su broj prethodnih liječenja (0 ili 1) i broj mjesta s metastazama/zahvaćenih organa (1 ili ≥ 2);

^d Omjer hazarda za skupinu s tivozanibom u usporedbi s analizama podskupina sa sorafenibom, na temelju nestratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda. Pretpostavljajući proporcionalne hazarde, omjer hazarda manji od 1 upućuje na smanjenje stope hazarda u korist tivozaniba;

^e p-vrijednost za analize podskupina temeljena na nestratificiranom log-rang testu.

Ukupno preživljenje (OS) bilo je ključna sekundarna mjera ishoda pivotalnog ispitivanja, a analiza je obuhvatila podatke svih randomiziranih bolesnika, uključujući one kod kojih je primijećena progresija sa sorafenibom i koji su bili prebačeni na primanje tivozaniba kao dio nastavka ispitivanja. U ITT populaciji postojala je mala brojčana razlika između dvije skupine što se tiče ukupnog preživljenja. Medijan ukupnog preživljenja (OS) bio je 28,2 mjeseca (95% CI: 22,5; 33,0) u skupini s tivozanibom u usporedbi s 30,8 mjeseci (95% CI: 28,4; 33,3) u skupini sa sorafenibom (HR=1,147; p=0,276).

Stariji bolesnici

U kontroliranom kliničkom ispitivanju (AV-951-09-301), u kojem je 25% bolesnika koji su primali tivozanib bilo staro 65 i više godina, nisu bile primijećene općenite razlike u djelotvornosti između starijih i mlađih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

U temeljnim ispitivanjima karcinoma bubrežnih stanica (RCC) neke su se nuspojave pojavljivale češće kod starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Farmakodinamički učinci

U ispitivanju sigurnosti za srce na 50 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima liječenih tivozanibom od 1340 mikrograma dnevno tijekom 21 dana, srednja vrijednost promjene u usporedbi s početnom vrijednošću QTcF-a bila je 6,8 ms na 21. dan doziranja. Maksimalna promjena QTcF-a u usporedbi s početnom vrijednošću bila je 9,3 ms (90% CI: 5; 13,6), koja je nastupila 2,5 sati nakon doziranja 21. dana. Glavna promjena tendencije za sve dane mjerenja i za sve vremenske točke mjerenja iznosila je 2,2 ms. Niti kod jednog ispitanika nije došlo do nove promjene QTcF-a > 500 ms; 2 bolesnika (4%) imala su vrijednosti QTcF-a > 480 ms. Kod jednog ispitanika (2%) nastupila je

promjena QTcF-a > 60 ms u usporedbi s početnom vrijednošću, a kod 6 ispitanika (12%) nastupila je promjena od 30 do 60 ms u usporedbi s početnom vrijednošću (vidjeti dio 4.4 i dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tivozaniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene tivozaniba, najviše razine u serumu postižu se nakon otprilike 2 do 24 sata. Nakon jedne doze od 1340 mikrograma, srednja vrijednost C_{max} bila je od 10,2 do 25,2 ng/ml u ispitivanjima sa zdravim sudionicima i bolesnicima. AUC_{0-inf} jedne doze od 1340 mikrograma tivozaniba kod zdravih dobrovoljaca bio je 1,950 do 2,491 ng.hr/ml. Nakon primjene 1340 mikrograma tivozaniba na dan tijekom 21 ili 28 dana kod bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica (RCC), C_{max} je bio od 67,5 do 94,3 ng/ml, a AUC_{0-24} je bio od 1,180 do 1,641 ng.hr/ml. Izloženost je proporcionalna dozi za raspon od 890 do 1340 mikrograma i vezana uz dozu u većem rasponu, od 450 do 1790 mikrograma. Akumulacija u stanju dinamičke ravnoteže iznosi otprilike 6 do 7 puta vrijednosti izloženosti uočenih na razini jedne doze. Klirens je sličan kod akutnog i kroničnog doziranja i ne ukazuje na promjene farmakokinetičkih svojstava u ovisnosti o vremenu.

Pri ocjenjivanju tivozaniba u ispitivanju učinka hrane, obrok bogat mastima smanjio je vršnu koncentraciju (C_{max}) u serumu za 23,4% u usporedbi sa stanjem na tašte. Hrana nije imala nikakav učinak na ukupnu izloženost (AUC). Na temelju ovih podataka, tivozanib se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

In vitro ispitivanja vezivanja proteina pokazuju da je > 99% tivozaniba vezano na proteine u plazmi. U rasponu od 0,1 do 5 μ mol/l tivozaniba nije uočena ovisnost vezivanja proteina u plazmi o koncentraciji. Albumin je glavna komponenta koja veže tivozanib u krvnoj plazmi čovjeka. *In vitro* ispitivanja pokazuju da tivozanib nije ni supstrat ni inhibitor efluksnog transportera više lijekova, P-glikoproteina. *In vitro* ispitivanja sugeriraju da je tivozanib inhibitor crijevnog BCRP-a.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja metabolizma pokazuju da su CYP3A4 i CYP1A1 sposobni metabolizirati tivozanib. Nepromijenjeni tivozanib glavni je cirkulirajući oblik molekule i kod izloženosti koja je jednaka ili veća od 10% ukupne izloženosti radioaktivnosti u serumu nije otkriven nijedan glavni metabolit. Budući da je CYP1A1 primarno eksprimiran u ekstrahepatičkim tkivima poput pluća i crijeva, značajnije uključivanje ove izoforme u metabolizam jetre nije se smatralo vjerojatnim.

In vitro ispitivanja pokazuju da metaboliti tivozaniba mogu proći biotransformaciju UGT-om putem UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 i UGT1A10. Direktna N-glukuronidacija tivozaniba predstavljala je manje bitan metabolički put *in vitro*.

Eliminacija

Kod kronične terapije tivozanibom kod bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica tijekom 21 dana, nakon čega je uslijedila stanka od 7 dana bez primjene tivozaniba, C_{min} tivozaniba iznosio je oko 16,0 do 30,9 ng/ml.

U ispitivanjima kojima se ocjenjivala terminalna faza eliminacije, srednja vrijednost $t_{1/2}$ tivozaniba bila je 4,5 – 5,1 dan. Nakon jedne peroralne doze [14 C] tivozaniba, oko 79% radioaktivnosti pronađeno je u stolici i oko 12% u urinu kao metaboliti. U urinu nije pronađen nepromijenjen tivozanib što upućuje da se tivozanib ne izlučuje putem bubrega. [14 C] tivozanib je bio dominantan sastojak stolice povezan s lijekovima. U stolici nisu bili prisutni metaboliti koji bi sadržavali [14 C] u količini većoj od 10% doze.

Posebne populacije

Dob, spol i rasa

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize ne postoji klinički značajan utjecaj dobi, spola ili rase na farmakokinetička svojstva tivozaniba.

Oštećenje funkcije jetre

Rezultati ispitivanja jednokratnog doziranja kako bi se ocijenila farmakokinetika, sigurnost i podnošljivost tivozaniba kod ispitanika s oštećenjem funkcije jetre pokazali su da se tijekom čitavog razdoblja mjerenja tivozanib izlučivao sporije kod ispitanika s umjerenim (Child-Pugh stupanj B) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj C). Izloženost tivozanibu povećana je kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (srednja vrijednost $AUC_{0-\infty}$ povećana 4,0 puta) i kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (srednja vrijednost $AUC_{0-\infty}$ povećana 2,6 puta). U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj A) nije primijećeno značajnije povećanje izloženosti (srednja vrijednost $AUC_{0-\infty}$ povećana 1,2 puta). Tivozanib treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, a doza mora biti smanjena na jednu kapsulu od 1340 mikrograma svaki drugi dan. Tivozanib ne smiju uzimati bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2 i dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Klinička ispitivanja s tivozanibom provodila su se s bolesnicima s karcinomom bubrežnih stanica (RCC) čija je koncentracija kreatinina u serumu bila ≤ 2 puta vrijednosti gornje granice normale, uključujući i one koji su prethodno bili podvrgnuti nefrektomiji. Iako je utjecaj daljnjeg oštećenja bubrežne funkcije na ukupnu raspoloživost tivozaniba nepoznat, kliničko ispitivanje je pokazalo da se nepromijenjeni tivozanib ne izlučuje putem urina što upućuje na činjenicu da se tivozanib ne izlučuje kroz bubrege. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi izloženosti tivozanibu, dozu nije potrebno prilagođavati kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Iskustvo primjene tivozaniba kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno pa se preporučuje oprez.

In vitro ispitivanja CYP-a i UGT-a

In vitro ispitivanja s tivozanibom ukazuju da tivozanib nije induktor CYP enzima. *In vitro* ispitivanja provedena na mikrosomima i hepatocitima ljudske jetre kojima se ocjenjuje aktivnost enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 sugeriraju da je tivozanib slabi inhibitor enzima CYP2B6 i CYP2C8. Na temelju *in vitro* IC_{50} i *in vivo* C_{max} nezvanog tivozaniba, nije vjerojatno da će tivozanib stupiti u klinički značajnu interakciju s djelatnim tvarima koje se metaboliziraju ovim enzimskim putovima.

Ispitivanja provedena *in vitro* pokazuju da tivozanib nije potentni inhibitor metaboličkih aktivnosti UGT-a (UDP-glukuronoziltransferaze) i klinički značajne interakcije među lijekovima nisu vjerojatne s lijekovima koji se metaboliziraju ovim putovima.

In vitro ispitivanja transportera

In vitro ispitivanja pokazuju da tivozanib nije ni supstrat niti inhibitor transportnih proteina MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 i BSEP. Nadalje, tivozanib *in vitro* nije bio inhibitor OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 i MATE2-K niti supstrat proteina MRP2 i BCRP.

Tivozanib inhibira transportni protein BCRP *in vitro*, pri koncentracijama za koje je vjerojatno da će djelovanje tivozaniba biti ograničeno na aktivnost crijevnog BCRP-a *in vivo*.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenima na štakorima uočene su anomalije u rastu sjekutića (tanki lomljivi zubi, gubitak zuba, nepravilan zagriz) kod doza otprilike 2 puta većih od

izračunatog ekvivalenta doziranja kod ljudi, dok je hipertrofija zona rasta kosti uočena kod doza koje su bile otprilike od 0,7 do 7 puta veće od izračunatog ekvivalenta doziranja kod ljudi. Pokazalo se da je tivozanib izazvao hipertrofiju zona rasta kosti, izostanak aktivnog žutog tijela i nesazrijevanje folikula kod makaki majmuna pri razinama doza koje su stvorile izloženost jednaku izloženosti uočenoj kod preporučenih kliničkih doza.

Reproduktivnost, mutageneza, poremećaj plodnosti

Tivozanib može poremetiti plodnost kod ljudi. U nekliničkim ispitivanjima kojima su se ocjenjivali parametri parenja i plodnosti kod mužjaka štakora, doze > 2 puta više od preporučenih kliničkih doza uzrokovale su povećanje težine epididimisa i testisa povezano s neplodnošću. Povećanje težine testisa uočeno je kod doze koja je bila 7 puta viša od preporučene kliničke doze. Kod ženki štakora, povećani broj nevijabilnih fetusa zabilježen je pri doziranju koje je bilo 0,7 puta veće od preporučene kliničke doze, dok su razine doziranja ≥ 2 puta veće od preporučene kliničke doze rezultirale neplodnošću.

Pokazalo se da je tivozanib teratogen, embriotoksičan i fetotoksičan u gravidnih ženki štakora kod doziranja koje je 5 puta niže od preporučene kliničke doze (na temelju čovjeka težine 60 kg). Ispitivanja provedena s gravidnim ženkama kunića pokazala su da ne postoji učinak na zdravlje majke ili embriofetalni razvoj kod doziranja koje iznosi oko 60% izloženosti ljudi kod preporučene doze.

Karcinogeneza

Nisu provedena ispitivanja karcinogeneze s tivozanibom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Fotivda 890 mikrograma tvrde kapsule

Sadržaj kapsule

manitol
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
indigo carmine (E132)
žuti željezov oksid (E172)

Tinta za označavanje (žuta)

šlak
propilenglikol
jaka otopina amonijaka
titanijev dioksid (E171)
tartrazine aluminium lake (E102)

Tinta za označavanje (plava)

šlak
propilenglikol
jaka otopina amonijaka
indigo carmine aluminium lake (E132)

Fotivda 1340 mikrograma tvrde kapsule

Sadržaj kapsule

manitol
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)

Tinta za označavanje (plava)
šelak
propilenglikol
jaka otopina amonijaka
indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela HDPE bočica sa zatvaračem sigurnim za djecu u kojoj se nalazi 21 tvrda kapsula.
Svako pakiranje sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fotivda 890 mikrograma tvrde kapsule
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 mikrograma tvrde kapsule
EU/1/17/1215/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. kolovoza 2017
Datum posljednje obnove odobrenja: 15/07/2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Fotivda 890 mikrograma tvrde kapsule
tivozanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži tivozanibklorid hidrat u količini koja odgovara 890 mikrograma tivozaniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži tartrazin. Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/17/1215/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Fotivda 890 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Fotivda 890 mikrograma tvrde kapsule
tivozanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži tivozanibklorid hidrat u količini koja odgovara 890 mikrograma tivozaniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži tartrazin. Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Fotivda 1340 mikrograma tvrde kapsule
tivozanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži tivozanibklorid hidrat u količini koja odgovara 1340 mikrograma
tivozaniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/17/1215/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Fotivda 1340 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**OZNAKA NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

Fotivda 1340 mikrograma tvrde kapsule
tivozanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži tivozanibklorid hidrat u količini koja odgovara 1340 mikrograma
tivozaniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Fotivda 890 mikrograma tvrde kapsule Fotivda 1340 mikrograma tvrde kapsule tivozanib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Fotivda i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Fotivdu
3. Kako uzimati Fotivdu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Fotivdu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Fotivda i za što se koristi

Djelatna tvar u Fotivdi je tivozanib, inhibitor protein-kinaze. Tivozanib smanjuje opskrbu raka krvlju, što usporava rast i širenje stanica raka. Djeluje blokiranjem aktivnosti proteina poznatog pod nazivom vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF). Blokiranjem aktivnosti VEGF-a sprječava se stvaranje novih krvnih žila.

Fotivda se koristi za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom bubrega. Koristi se tamo gdje se druge terapije, primjerice interferon-alfa ili interleukin-2, nisu još koristile ili nisu pomogle u zaustavljanju bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Fotivdu

Nemojte uzimati Fotivdu:

- ako ste alergični na tivozanib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate gospinu travu (poznatu kao *Hypericum perforatum*, biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i tjeskobe).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Fotivdu:

- ako imate **visok krvni tlak**
Fotivda može povisiti krvni tlak. Liječnik će Vam redovito pratiti krvni tlak i ako je previsok, može Vam dati lijek za njegovo snižavanje ili smanjiti dozu Fotivde. Međutim, ako Vam krvni tlak bude i dalje previsok, Vaš liječnik može odlučiti privremeno ili potpuno prekinuti terapiju Fotivdom. Ako već uzimate lijek za snižavanje visokog krvnog tlaka i liječnik Vam smanji dozu Fotivde ili privremeno ili potpuno prekine terapiju, morate redovito kontrolirati krvni tlak da ne bi bio prenizak.
- ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke

krvne žile.

- ako ste imali problema s **krvnim ugrušcima**
Liječenje Fotivdom može povećati rizik od nastajanja krvnih ugrušaka (tromba) u krvnim žilama koji se mogu osloboditi i nošeni krvotokom začepiti drugu krvnu žilu.
Obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali bilo što od navedenoga:
 - krvni ugrušak u plućima (praćen kašljem, bolovima u prsnoj koži, iznenadnim nedostatkom zraka ili iskašljavanjem krvi)
 - krvni ugrušak u nogama ili rukama, oku ili mozgu (praćen bolovima ili oticanjem šaka ili stopala, slabljenjem vida ili promjenama mentalnog stanja)
 - moždani udar ili znakove i simptome „mini-udara“ (prolazni ishemijski napad)
 - srčani udar
 - visoki krvni tlak
 - dijabetes
 - tešku operaciju
 - višestruke ozljede poput slomljenih kostiju i oštećenja unutarnjih organa
 - bili ste nepokretni dulje vrijeme
 - zatajenje srca koje može uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje gležnjeva
 - niste mogli disati, koža, vrhovi prstiju ili usnice su Vam postali plavkasti, bili ste nemirni, osjećali ste tjeskobu, smetenost, promjenu svijesti ili osjećaja svjesnosti, brzo i plitko ste disali, otkucaji srca bili su Vam ubrzani ili ste se prekomjerno znojili.
- ako patite ili ste patili od bilo kojih od navedenih simptoma ili se liječite zbog zatajenja srca:
 - nedostatak zraka (dispneja) kod naprezanja ili kad legnete
 - osjećaj slabosti i umora
 - oticanje (edemi) nogu, gležnjeva i stopala
 - smanjena sposobnost vježbanja
 - uporni kašalj ili piskanje u plućima s bijelim ili crvenkastim (od krvi) iskašljajem.Dok uzimate lijek pratit će se znakovi i simptomi zatajenja srca. Ako je potrebno, liječnik Vam može smanjiti dozu Fotivde ili privremeno ili potpuno prekinuti terapiju.
- ako imate ili se liječite zbog **abnormalne brzine i ritma otkucaja srca (aritmije)**
Vaš će liječnik pratiti djelovanje Fotivde na Vaše srce tijekom terapije bilježenjem električne aktivnosti srca (pomoću elektrokardiograma) ili mjerenjem vrijednosti kalcija, magnezija i kalija u krvi.
- ako imate **problema s jetrom**
Vaš će liječnik redovito pratiti kako Vaša jetra radi prije i tijekom terapije Fotivdom (npr. krvnim pretragama) i, ako je potrebno, smanjiti učestalost uzimanja Fotivde.
- ako imate **problema sa štitnjačom ili uzimate lijekove za liječenje bolesti štitnjače**
Liječenje Fotivdom može oslabiti uobičajeni rad štitnjače. Vaš će liječnik redovito pratiti rad Vaše štitnjače prije i tijekom terapije Fotivdom (npr. krvnim pretragama).

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri kad uzimate Fotivdu:

- ako primijetite **nedostatak zraka ili oticanje gležnjeva**
Odmah o tome obavijestite liječnika jer ovo mogu biti simptomi zatajenja srca. Vaš će liječnik pratiti stanje i ovisno o težini može smanjiti dozu Fotivde ili privremeno ili potpuno prekinuti terapiju Fotivdom.
- ako ste imali problema s **krvarenjem**
Liječenje Fotivdom može povećati rizik od krvarenja. Ako Vam se jave problemi s krvarenjem (uz bol i nadutost u trbuhu (abdomenu), povraćanje krvi, iskašljavanje krvi, crnu stolicu, krv u mokraći, glavobolju ili promjene mentalnog stanja), odmah obavijestite liječnika. Liječenje Fotivdom će možda trebati privremeno prekinuti.

- ako laboratorijske pretrage ukažu na **prisutnost proteina u urinu**
Vaš će liječnik pratiti stanje na početku i tijekom terapije. Ovisno o nalazima, Vaš liječnik može smanjiti dozu Fotivde ili privremeno ili potpuno prekinuti terapiju.
- ako patite od bolesti mozga poznate kao **sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)**
Odmah obavijestite liječnika ako primijetite simptome poput glavobolje, konvulzije (napadaja), nedostatka energije, smetenosti, sljepoće ili drugih poremećaja vida i neuroloških poremećaja poput slabosti u ruci ili nozi. Ako se dijagnosticira PRES, Vaš će liječnik prekinuti terapiju Fotivdom.
- ako Vam **koža na dlanovima i tabanima** postane suha, ispucana, ljušti se ili prhuta ili bocka ili trne
To mogu biti simptomi stanja koje se naziva reakcija kože šaka i stopala. Vaš će liječnik liječiti ovo stanje i ovisno o ozbiljnosti može smanjiti dozu Fotivde ili privremeno ili potpuno prekinuti liječenje Fotivdom.
- ako primijetite simptome **gastrointestinalne perforacije ili formiranja fistula** (nastanak rupe u želucu ili crijevu ili abnormalnih prolaza koji se formiraju između dijelova crijeva) poput jake boli u trbuhu, zimice, vrućice, mučnine, povraćanja ili bolnog začepjenja crijeva, proljeva ili krvarenja iz anusa.
Vaš će liječnik redovito pratiti javljaju li se ovi simptomi tijekom terapije Fotivdom.
- ako Vam je potrebna **operacija ili drugi oblik kirurškog zahvata**
Liječnik će Vam možda preporučiti da privremeno prekinete uzimanje Fotivde ako se podvrgavate operaciji ili kirurškom zahvatu, jer bi ona mogla utjecati na zacjeljivanje rane.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati Fotivdu djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. Ovaj lijek nije ispitivan u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Fotivda

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To se odnosi i na biljne lijekove i ostale lijekove koje ste kupili bez recepta.

Fotivda može slabije djelovati ako se uzima s nekim lijekovima. Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova; on može odlučiti promijeniti Vašu terapiju:

- deksametazon (kortikosteroid za ublažavanje upale i liječenje poremećaja imunološkog sustava)
- rosuvastatin (lijek koji pomaže u snižavanju razina kolesterola u krvi)
- fenobarbital, fenitoin, karbamazepin (koriste se za liječenje epilepsije)
- nafcilin, rifampicin, rifabutin, rifapentin (antibiotici)
- gospinu travu (poznatu i kao *Hypericum perforatum*, biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i tjeskobe) jer se ovaj biljni lijek ne smije uzimati istodobno kad i Fotivda.

Trudnoća, dojenje i plodnost

- **Nemojte uzimati Fotivdu ako ste trudni.** Obavijestite svog liječnika i on će zajedno s Vama raspraviti rizike uzimanja Fotivde za Vas i Vaše dijete.
- I Vi i Vaš(a) partner(ica) morate **koristiti djelotvornu kontracepciju**. Ako Vi ili Vaš(a) partner(ica) koristite hormonsku kontracepciju (tablete, uložak ili naljepak), **morate koristiti i dodatnu mehaničku metodu kontracepcije** tijekom trajanja terapije i još mjesec dana nakon završetka terapije.
- **Nemojte dojit** **tijekom liječenja Fotivdom**, jer nije poznato ulazi li aktivni sastojak Fotivde u majčino mlijeko. Obavijestite liječnika ako već dojite.

- Obavijestite liječnika ako planirate trudnoću, jer Fotivda može djelovati na **plodnost** muškaraca i žena.

Upravljanje vozilima i strojevima

Fotivda može izazvati nuspojave koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Izbjegavajte upravljanje vozilima i strojevima ako osjećate slabost, umor ili omaglicu. Pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“.

Fotivda sadrži tartrazin (E102)

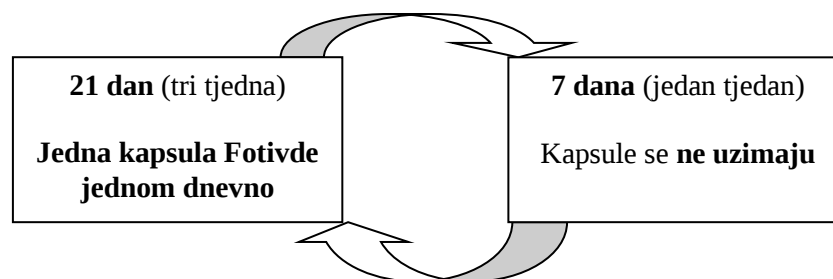
Tinta za označavanje upotrijebljena na Fotivda kapsulama od 890 mikrograma sadrži tartrazin (E102) koji može izazvati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Fotivdu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kao Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza

Preporučena doza je jedna kapsula Fotivde od 1340 mikrograma koja se uzima jednom dnevno tijekom 21 dana (3 tjedna), iza čega slijedi stanka od 7 dana (1 tjedan), kada se kapsule ne uzimaju. Ovaj raspored ponavlja se u ciklusima od 4 tjedna.



Vaš će Vas liječnik redovito kontrolirati i Fotivdu ćete nastaviti normalno uzimati tako dugo dok djeluje i dok ne primijetite neprihvatljive nuspojave.

Smanjena doza

Ako primijetite teške nuspojave, Vaš liječnik može odlučiti prekinuti terapiju Fotivdom i/ili smanjiti dozu lijeka na:

jednu kapsulu Fotivde od 890 mikrograma koja se uzima jednom dnevno tijekom 21 dana (3 tjedna), iza čega slijedi stanka od 7 dana (1 tjedan), kada se kapsule ne uzimaju.

Ovaj raspored ponavlja se u ciklusima od 4 tjedna.

Problemi s jetrom

Ako imate **problema s jetrom**, Vaš liječnik može smanjiti učestalost uzimanja doze na svaki drugi dan (tj. jednu kapsulu od 1340 mikrograma svaki drugi dan).

Uzimanje s hranom i pićem

Fotivda se mora uzimati s čašom vode i može se uzimati s hranom ili bez nje. Kapsulu progutajte cijelu. Kapsulu prije gutanja nemojte žvakati, otapati ili otvarati.

Ako uzmete više Fotivde nego što ste trebali

Odmah obavijestite liječnika da ste uzeli više od propisane doze od 1 kapsule dnevno.

Uzimanjem previše Fotivde vjerojatnost za pojavu nuspojava je veća ili one će biti teže, naročito visok krvni tlak. **Odmah potražite liječničku pomoć** ako primijetite smetenost, promjene mentalnog stanja ili osjetite glavobolju. Sve su to simptomi visokog krvnog tlaka.

Ako ste zaboravili uzeti Fotivdu

Ako ste propustili uzeti kapsulu **nemojte** uzeti zamjensku kapsulu. Nastavite s uzimanjem sljedeće doze u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu.

Ako ste nakon uzimanja kapsule povraćali, **nemojte** uzimati zamjensku kapsulu. Nastavite s uzimanjem sljedeće doze u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Fotivdu

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam tako ne kaže liječnik. Ako prestanete uzimati kapsule Vaše se stanje može pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Povišen krvni tlak najozbiljnija je i vrlo česta nuspojava (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“).

Odmah obavijestite svog liječnika ako mislite da imate **visok krvni tlak**. Simptomi uključuju jake glavobolje, zamagljen vid, nedostatak zraka, promjene mentalnog stanja poput osjećaja tjeskobe, smetenosti ili dezorijentiranosti.

Liječnik će Vam redovito tijekom liječenja Fotivdom provjeravati krvni tlak. Ako Vam se krvni tlak povisi liječnik Vam može propisati lijek za snižavanje krvnog tlaka, smanjiti dozu Fotivde ili prekinuti liječenje Fotivdom.

Ostale nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- teškoće s govorom
- proljev
- gubitak apetita; gubitak težine
- glavobolja
- teškoće s disanjem; nedostatak zraka tijekom aktivnosti; kašalj
- umor; neuobičajena slabost; bol (uključujući bol u ustima, kostima, ekstremitetima, jednoj strani tijela, preponama, tumoru)
- upala usne šupljine; blaga bol ili nelagoda u ustima; mučnina; bol, nelagoda i stezanje u trbuhu
- sindrom reakcije kože šaka i stopala praćen crvenilom kože, oticanjem, obamrlošću i ljuštenjem kože na dlanovima i stopalima
- bolovi u leđima
- umor i nedostatak energije

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- nedovoljno aktivna štitnjača, što može uzrokovati simptome poput umora, letargije, slabosti mišića, usporenog rada srca, povećanja tjelesne mase
- nesanica
- oštećenje živaca uključujući obamrlost, trnce i bockanje, osjetljivu kožu ili obamrlost i slabost ruku i nogu
- problemi s vidom, uključujući zamućen vid

- ubrzan rad srca; stezanje u prsima; srčani udar/smanjen dotok krvi u srce; ugrušak u arteriji (krvnoj žili)
- ugrušak u plućima. Simptomi uključuju kašalj, bol u prsima, iznenadan nedostatak zraka ili iskašljavanje krvi
- ugrušak u dubokoj veni, primjerice onoj u nozi
- vrlo visok krvni tlak koji može uzrokovati moždani udar; crvenilo kože
- krvarenje iz nosa; curenje iz nosa; začepljen nos
- vjetrovi; žgaravica; teško i bolno gutanje; grlobolja; naduti trbuh; otečen i bolan jezik; upaljene bolne desni i/ili desni koje krvare
- promjena ili gubitak okusa
- omaglica; zvonjenje u ušima; omaglica i osjećaj vrtoglavice (vertigo)
- krvarenje, npr. u mozgu, iz usta, desni, pluća, želuca, crijevnih čireva, ženskih genitalija, anusa, nadbubrežne žlijezde
- iskašljavanje krvi; povraćanje krvi
- bljedoća i umor od prekomjernog krvarenja
- povraćanje; probavne tegobe; zatvor; suha usta
- svrbež kože; osip; svrbež po tijelu; ljuštenje kože; suha koža; gubitak kose; crvenilo kože uključujući šake i tijelo; akne
- vrućica; bol u prsnoj koži; oticanje stopala i nogu; zimica i niska tjelesna temperatura
- bol u zglobovima; bol u mišićima
- povišene vrijednosti proteina u urinu
- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga jetre, gušterače, bubrega i štitnjače
- upala gušterače koja izaziva snažnu bol u trbuhu koja se može širiti na leđa

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- gnojni osip; gljivične infekcije
- sklonost nastanku modrica, krvarenje u kožu
- previše aktivna štitnjača (što može uzrokovati simptome poput povećanog apetita, gubitka težine, nepodnošenja vrućine, pojačanog znojenja, nevoljnog drhtanja, ubrzanog rada srca); povećanje štitne žlijezde
- povišeni eritrociti
- gubitak pamćenja
- privremeno smanjen dotok krvi u mozak
- suzenje očiju
- začepljene uši
- nedovoljan protok krvi kroz krvne žile u srcu
- peptički ulkus u tankom crijevu
- crvena, otečena i bolna koža; mjehurići na koži; prekomjerno znojenje; koprivnjača
- slabost mišića
- oticanje ili nadraženost membrana sluznice
- odstupanja u nalazu elektrokardiograma (EKG), brzi i/ili nepravilni otkucaji srca
- zatajenje rada srca. Simptomi uključuju nedostatak zraka ili oticanje gležnjeva. Oticanje unutar pluća uzrokovano nakupljanjem tekućine

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Simptomi uključuju glavobolju, napadaje, nedostatak energije, smetenost, sljepoću ili druge poremećaje vida i neurološke poremećaje

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Fotivdu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fotivda sadrži

Fotivda 890 mikrograma tvrde kapsule

Djelatna tvar je tivozanib. Jedna kapsula sadrži tivozanibklorid hidrat u količini koja odgovara 890 mikrograma tivozaniba.

Drugi sastojci su:

- *Sadržaj kapsule*: manitol, magnezijev stearat.
- *Ovojnica kapsule*: želatina, titanijev dioksid (E171), *indigo carmine* (E132), žuti željezov oksid (E172).
- *Tinta za označavanje, žuta*: šelak, propilenglikol, jaka otopina amonijaka, titanijev dioksid (E171), *tartrazine aluminium lake* (E102) (pogledajte dio 2. „Fotivda sadrži tartrazin (E102)“).
- *Tinta za označavanje, plava*: šelak, propilenglikol, jaka otopina amonijaka, *indigo carmine aluminium lake* (E132).

Fotivda 1340 mikrograma tvrde kapsule

Djelatna tvar je tivozanib. Jedna kapsula sadrži tivozanibklorid hidrat u količini koja odgovara 1340 mikrograma tivozaniba.

Drugi sastojci su:

- *Sadržaj kapsule*: manitol, magnezijev stearat.
- *Ovojnica kapsule*: želatina, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172).
- *Tinta za označavanje, plava*: šelak, propilenglikol, jaka otopina amonijaka, titanijev dioksid (E171), *indigo carmine aluminium lake* (E132).

Kako Fotivda izgleda i sadržaj pakiranja

Fotivda 890 mikrograma tvrde kapsule imaju tamnoplavu neprozirnu kapicu i svjetložuto neprozirno tijelo, oznaku „TIVZ“ otisnutu žutom tintom na kapici i oznaku „LD“ otisnutu tamnoplavom tintom na tijelu.

Fotivda 1340 mikrograma tvrde kapsule imaju svjetložutu neprozirnu kapicu i svjetložuto neprozirno tijelo, oznaku „TIVZ“ otisnutu tamnoplavom tintom na kapici i oznaku „SD“ otisnutu tamnoplavom tintom na tijelu.

Fotivda 890 mikrograma i Fotivda 1340 mikrograma dostupne su u pakiranjima od 21 kapsule u HDPE bočicama sa zatvaračem sigurnim za djecu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.