

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide
Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene tivozanib cloridrato monoidrato equivalente a 890 microgrammi di tivozanib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene tracce di tartrazina (E102) (8-12% dalla composizione dell'inchiostro da stampa giallo) (vedere paragrafo 4.4).

Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene tivozanib cloridrato monoidrato equivalente a 1340 microgrammi di tivozanib.

Eccipienti con effetti noti

Tartrazina (E102) in Fotivda 890 microgrammi capsule rigide (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide

Capsula rigida con testa opaca di colore blu scuro e corpo opaco di colore giallo brillante, con dicitura "TIVZ" stampata a inchiostro giallo sulla testa e "LD" a inchiostro blu scuro sul corpo.

Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide

Capsula rigida con testa e corpo opachi di colore giallo brillante, con dicitura "TIVZ" stampata a inchiostro blu scuro sulla testa e "SD" a inchiostro blu scuro sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fotivda è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato e di pazienti adulti naive agli inibitori della via VEGFR e mTOR in seguito alla progressione della malattia dopo un precedente trattamento con terapia a base di citochine per RCC avanzato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di Fotivda deve essere monitorata da un medico esperto nell'uso delle terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata di tivozanib è 1340 microgrammi una volta al giorno per 21 giorni, seguiti da un periodo di sospensione di 7 giorni a costituire un ciclo di trattamento completo di 4 settimane.

Questo programma di trattamento deve essere continuato fino a quando non si manifestano una progressione della malattia o livelli di tossicità inaccettabili.

Non assumere più di una dose di Fotivda al giorno.

Modifica del dosaggio

La comparsa di effetti indesiderati può richiedere l'interruzione temporanea e/o la riduzione del dosaggio della terapia a base di tivozanib (vedere paragrafo 4.4). Nello studio pivotal, il dosaggio è stato ridotto per gli eventi di grado 3 ed interrotto per gli eventi di grado 4.

Qualora fosse necessaria una riduzione del dosaggio, la dose di tivozanib può essere ridotta a 890 microgrammi una volta al giorno secondo il normale programma di trattamento di 21 giorni, seguito da un periodo di sospensione di 7 giorni.

Dose dimenticata

In caso di dose dimenticata, non deve essere assunta una dose sostitutiva volta a compensare la dose non assunta. La dose successiva deve essere assunta secondo la frequenza successiva programmata.

In caso di vomito, non assumere una dose sostitutiva; assumere la dose successiva secondo la frequenza successiva programmata.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tivozanib nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di tivozanib nella popolazione pediatrica per l'indicazione di carcinoma a cellule renali.

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun adeguamento posologico nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Pazienti con compromissione renale

Non è richiesto alcun adeguamento posologico nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda cautela nei pazienti con compromissione renale severa a causa della limitata esperienza e nei pazienti sottoposti a dialisi data la mancanza di esperienza con tivozanib in questa popolazione.

Pazienti con compromissione epatica

Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti alla valutazione dei test di funzionalità epatica, inclusa alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), bilirubina e fosfatasi alcalina (AP) al fine di determinare il funzionamento epatico prima di iniziare e durante il trattamento con tivozanib.

Tivozanib è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa. Ai pazienti con compromissione epatica moderata deve essere somministrata una sola capsula di tivozanib 1340 microgrammi a giorni alterni poiché potrebbero essere soggetti a un maggior rischio di reazioni avverse causate dalla maggiore esposizione a un dosaggio quotidiano di 1340 microgrammi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è richiesto alcun aggiustamento posologico nella somministrazione di tivozanib ai pazienti con compromissione epatica lieve. Tivozanib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata con attento monitoraggio della tollerabilità.

Modo di somministrazione

Fotivda è per uso orale.

Fotivda può essere assunto a stomaco pieno o a stomaco vuoto (vedere paragrafo 5.2). Le capsule vanno assunte con un bicchiere d'acqua e non devono essere aperte.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con preparazioni erboristiche contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipertensione

Negli studi clinici con tivozanib è stata osservata ipertensione (inclusa ipertensione severa persistente) (vedere paragrafo 4.8). In circa un terzo dei pazienti, l'ipertensione si è sviluppata entro i primi 2 mesi di trattamento. Prima di iniziare il trattamento con tivozanib il paziente deve essere sottoposto a un attento controllo della pressione arteriosa. Durante il trattamento, i pazienti devono essere monitorati per l'ipertensione e, se necessario, sottoposti a terapia antipertensiva secondo le normali pratiche mediche. In caso di ipertensione persistente nonostante l'uso di una terapia a base di antipertensivi, la somministrazione della dose di tivozanib deve essere ridotta oppure il trattamento interrotto e ricominciato a un dosaggio inferiore una volta che la pressione arteriosa sarà sotto controllo, in base alle valutazioni cliniche (vedere paragrafo 4.2). In caso di ipertensione severa persistente, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (vedere sotto) o altre complicanze dell'ipertensione, il trattamento deve essere sospeso. I pazienti trattati con medicinali antipertensivi devono essere sottoposti a monitoraggio dell'ipotensione dopo l'interruzione o la sospensione di tivozanib.

Eventi tromboembolici arteriosi

Negli studi clinici con tivozanib si sono verificati eventi tromboembolici arteriosi (ATE) (vedere paragrafo 4.8). I fattori di rischio di ATE includono patologie neoplastiche, età superiore a 65 anni, ipertensione, diabete mellito, fumo, ipercolesterolemia e precedenti patologie tromboemboliche. Tivozanib non è stato studiato in pazienti con ATE nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio clinico. Tivozanib deve essere somministrato con cautela nei pazienti a rischio o con un'anamnesi di eventi di questo tipo (come infarto miocardico, ictus).

Eventi tromboembolici venosi

Negli studi clinici con tivozanib sono stati riportati eventi tromboembolici venosi (VTE) incluse embolia polmonare e trombosi venosi profonda (vedere paragrafo 4.8). I fattori di rischio di VTE includono interventi di chirurgia maggiore, traumi multipli, precedenti episodi di VTE, età avanzata, obesità, insufficienza cardiaca o respiratoria e prolungata immobilità. Tivozanib non è stato studiato in pazienti con VTE nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio clinico. La decisione di intraprendere il trattamento, soprattutto in pazienti a rischio di VTE, deve basarsi sulla valutazione individuale dei benefici/rischi del paziente.

Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici con tivozanib usato in monoterapia nel trattamento di pazienti con RCC è stata osservata insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.8). Eventuali segni o sintomi di insufficienza cardiaca devono essere periodicamente monitorati durante il trattamento con tivozanib. La gestione di eventi di insufficienza cardiaca può richiedere la temporanea interruzione o la sospensione permanente e/o la riduzione del dosaggio della terapia con tivozanib, oltre al trattamento delle potenziali cause latenti dell'insufficienza cardiaca, ad esempio l'ipertensione.

Emorragia

Negli studi clinici con tivozanib si sono verificati eventi emorragici (vedere paragrafo 4.8). Tivozanib deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio o con anamnesi di sanguinamento. Nel caso in cui il sanguinamento richieda l'intervento medico, il trattamento con tivozanib deve essere temporaneamente interrotto.

Proteinuria

Negli studi clinici con tivozanib si è verificata proteinuria (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio della proteinuria prima di iniziare il trattamento e periodicamente durante il trattamento. Per i pazienti che abbiano sviluppato proteinuria di Grado 2 ($> 1,0-3,4$ g/24 ore) o di Grado 3 ($\geq 3,5$ g/24 ore) (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]), il dosaggio di tivozanib deve essere ridotto o il trattamento temporaneamente interrotto. Se il paziente sviluppa proteinuria di Grado 4 (sindrome nefrotica), il trattamento con tivozanib deve essere sospeso. I fattori di rischio della proteinuria includono la pressione arteriosa elevata.

Epatotossicità

Negli studi clinici con tivozanib, sono stati registrati aumenti di ALT, AST e della bilirubina (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte degli aumenti di AST e ALT non è stata accompagnata da aumenti concomitanti della bilirubina. AST, ALT, bilirubina e AP devono essere monitorate prima dell'inizio e con cadenza periodica durante il trattamento con tivozanib a causa del rischio potenziale di epatotossicità (vedere paragrafo 4.2).

Tivozanib è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Gli studi clinici hanno confermato un caso di PRES dopo il trattamento con tivozanib (vedere paragrafo 4.8). La PRES è una malattia neurologica che si manifesta con mal di testa, convulsioni, letargia, confusione, cecità ed altri disturbi visivi e neurologici. Può essere osservata ipertensione da lieve a severa. La diagnosi di PRES deve essere confermata da un esame di Risonanza Magnetica. Tivozanib deve essere interrotto nei pazienti che sviluppino segni o sintomi di PRES. Non è nota la sicurezza della reintroduzione della terapia con tivozanib in pazienti che abbiano manifestato la PRES in precedenza e tivozanib deve essere pertanto usato con cautela in questi pazienti.

Reazioni cutanee mano-piede (HFSR)

Negli studi clinici con tivozanib sono state osservate reazioni cutanee mano-piede (eritrodisestesia palmo-plantare). La maggior parte degli eventi osservati negli studi sulla monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali erano CTC di Grado 1 o 2 ($\geq$ CTC Grado 3 è stato osservato in $< 2\%$ dei pazienti trattati con tivozanib) e non sono stati registrati eventi gravi (vedere paragrafo 4.8). La gestione di pazienti con HFSR può includere terapie topiche per alleviare i sintomi prendendo in considerazione l'interruzione temporanea e/o la riduzione del dosaggio del trattamento o, in casi gravi o persistenti, la sospensione permanente del trattamento.

Prolungamento dell'intervallo QT

Negli studi clinici con tivozanib è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT/QTc (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Il prolungamento dell'intervallo QT/QTc può determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari. Si raccomanda cautela nell'uso di tivozanib in pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT o con altra patologia cardiaca preesistente e in quelli che abbiano assunto altri farmaci noti per aumentare l'intervallo QT. Si raccomanda il monitoraggio basale e periodico degli elettrocardiogrammi e il mantenimento degli elettroliti (ad es. calcio, magnesio, potassio) nei normali limiti.

Perforazione/fistola gastrointestinale (GI)

Si raccomanda il monitoraggio periodico dei sintomi di perforazione o fistola GI nel corso del trattamento con tivozanib. Tivozanib deve essere usato con cautela in pazienti a rischio di perforazione o fistola GI.

Complicanze nel processo di cicatrizzazione

Per ragioni di cautela, l'interruzione temporanea della terapia con tivozanib è raccomandata in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore. La decisione di riprendere la terapia con tivozanib dopo l'intervento deve essere basata sulle valutazioni cliniche di adeguata cicatrizzazione delle ferite.

Ipotiroidismo

Negli studi clinici con tivozanib, è stato riportato ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.8). Il manifestarsi dell'ipotiroidismo è stato osservato in qualunque momento durante il trattamento con tivozanib, sviluppatosi entro due mesi dall'inizio del trattamento. I fattori di rischio dell'ipotiroidismo includono una precedente anamnesi di ipotiroidismo e l'uso di farmaci antitiroidei. La funzionalità della tiroide deve essere monitorata prima dell'inizio e con cadenza periodica nel corso del trattamento con tivozanib. L'ipotiroidismo deve essere trattato in base alle pratiche mediche standard.

Popolazione anziana

Disfonia, diarrea, stanchezza, perdita di peso, riduzione dell'appetito ed ipotiroidismo si sono manifestati più comunemente in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Gli operatori sanitari devono essere informati del fatto che la popolazione anziana è maggiormente a rischio di sviluppare reazioni avverse.

Tartrazina

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide contiene tartrazina (E102) che può causare reazioni allergiche.

Aneurismi e dissezioni arteriose

L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare con Fotivda, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Controindicazioni sull'uso concomitante di altri farmaci

È controindicato l'uso concomitante di preparazioni erboristiche contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Se il paziente sta già assumendo l'erba di San Giovanni, la sua assunzione deve essere interrotta prima di iniziare il trattamento con tivozanib. L'effetto induttivo dell'erba di San Giovanni può persistere fino a 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con l'erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.3).

Potenti induttori del CYP3A4

In uno studio clinico su volontari sani, la co-somministrazione di un'unica dose di tivozanib da 1340 microgrammi con un potente induttore del CYP3A4 allo stato stazionario (rifampicina 600 mg una volta al giorno) ha diminuito l'emivita media di tivozanib da 121 a 54 ore associata a una riduzione della $AUC_{0-\infty}$ della singola dose del 48%, rispetto alla $AUC_{0-\infty}$ in assenza di rifampicina. La C_{max} media e la $AUC_{0-24ore}$ non hanno mostrato variazioni significative (aumento dell'8% e diminuzione del 6% rispettivamente). Gli effetti clinici di potenti induttori del CYP3A4 sulla dose quotidiana ripetuta di tivozanib non sono stati studiati ma il tempo medio necessario per raggiungere lo stato stazionario e la concentrazione sierica media allo stato stazionario di tivozanib possono essere potenzialmente ridotti a causa della riduzione dell'emivita. La co-somministrazione di tivozanib con potenti induttori del CYP3A4, se utilizzati, deve essere eseguita con cautela. Si ritiene improbabile che gli induttori moderati del CYP3A4 abbiano effetti clinici rilevanti sull'esposizione a tivozanib.

Inibitori del CYP3A4

In uno studio clinico su volontari sani, la co-somministrazione di tivozanib con un potente inibitore del CYP3A4, il ketoconazolo (400 mg una volta al giorno), non ha influito sulle concentrazioni sieriche di tivozanib (C_{max} o AUC); pertanto, è improbabile che l'esposizione a tivozanib sia alterata dagli inibitori del CYP3A4.

Medicinali il cui assorbimento intestinale è limitato dalla BCRP

Tivozanib inibisce la proteina di trasporto BCRP *in vitro*, ma la rilevanza clinica di questa scoperta non è nota (vedere paragrafo 5.2). Osservare cautela nel co-somministrare tivozanib con rosuvastatina. In alternativa, deve essere presa in considerazione una statina non soggetta ad una riduzione dell'assorbimento intestinale da parte della BCRP. I pazienti che assumono un substrato orale della BCRP con un'interazione dell'efflusso clinicamente rilevante nell'intestino devono assicurarsi che trascorra un lasso di tempo adeguato (ad es. 2 ore) tra l'assunzione di tivozanib e il substrato della BCRP.

Contraccettivi

Non è attualmente noto se tivozanib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Le donne che utilizzano contraccettivi ormonali devono pertanto utilizzare anche un metodo contraccettivo di barriera (vedere paragrafo 4.6).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in uomini e donne

Le donne in età fertile devono evitare gravidanze durante il periodo di assunzione di tivozanib. Anche le partner di pazienti maschi trattati con tivozanib devono evitare gravidanze. Durante la terapia, e per almeno un mese dopo il suo completamento, i pazienti uomini e donne e i loro partner devono assumere metodi contraccettivi efficaci. Non è attualmente noto se tivozanib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Le donne che utilizzano contraccettivi ormonali devono pertanto utilizzare anche un metodo contraccettivo di barriera.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tivozanib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Tivozanib non deve essere usato durante la gravidanza. Se tivozanib è usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante il trattamento con tivozanib, questa deve essere informata dei potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se tivozanib sia escreto nel latte materno, ma esiste il rischio potenziale. A causa delle potenziali reazioni avverse mediate da tivozanib nei neonati allattati con latte materno, le donne non devono allattare con latte materno durante il periodo di assunzione di tivozanib.

Fertilità

Studi effettuati sugli animali indicano che il trattamento con tivozanib può influire sulla fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tivozanib può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati della necessità di prestare attenzione nella guida o nell'uso di macchinari qualora manifestino sintomi quali astenia, stanchezza e/o capogiro durante il trattamento con tivozanib (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Dati aggregati riferiti a 674 pazienti affetti da RCC avanzato che hanno continuato a ricevere tivozanib come terapia iniziale controllata nei cinque studi principali sulla monoterapia per l'RCC sono stati esaminati nella valutazione complessiva della sicurezza e della tollerabilità di tivozanib.

La reazione avversa più grave è l'ipertensione.

Le reazioni avverse più comuni di qualunque entità includono ipertensione (47,6%), disfonia (26,9%), stanchezza (25,8%) e diarrea (25,5%).

Nei cinque studi principali sulla monoterapia per l'RCC, tivozanib è stato interrotto su un totale di 20 pazienti (3%) a causa delle reazioni avverse, più comunemente ipertensione (0,4%), ipertensione severa persistente (0,3%) o infarto miocardico acuto (0,3%). Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato alla riduzione/interruzione della dose di tivozanib sono state ipertensione (4,7%), diarrea (3,1%), stanchezza (1,8%).

Nei pazienti sottoposti a tivozanib come terapia iniziale, si sono verificate tre reazioni avverse che hanno avuto come esito il decesso; una era l'ipertensione incontrollata nell'ambito di un sospetto sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9) e due sono state riportate come semplici decessi.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate in pazienti che hanno continuato a ricevere tivozanib come terapia iniziale controllata nei cinque studi sulla monoterapia per il trattamento del RCC sono state aggregate e sono elencate sotto secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC), e la frequenza secondo MedDRA. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni SOC, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Elenco riassuntivo delle reazioni avverse (presentate usando le frequenze degli eventi avversi dovuti a tutte le cause)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni			Infezione micotica Eruzione cutanea pustolosa		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Trombocitopenia Emoglobina aumentata		
Patologie endocrine		Ipotiroidismo	Ipertiroidismo Gozzo ¹		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Insonnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Neuropatia periferica ² Capogiro Disgeusia ³	Attacco ischemico transitorio Compromissione della memoria ⁴	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) ⁵	
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista ⁶	Lacrimazione aumentata		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Capogiro Tinnito	Congestione auricolare		
Patologie cardiache		Infarto miocardico (acuto) / ischemia ⁷ Angina pectoris Tachicardia ⁸	Edema polmonare Insufficienza dell'arteria coronaria QT dell'elettrocardiogramma prolungato		
Patologie vascolari	Ipertensione	Emorragia ⁹ Tromboembolia arteriosa ¹⁰ Tromboembolia venosa ¹¹ Ipertensione severa persistente ¹² Rossore ¹³			Aneurismi e dissezioni arteriose
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea ¹⁴ Disfonia Tosse	Epistassi Rinorrea Congestione nasale			
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale ¹⁵ Nausea Diarrea Stomatite ¹⁶	Pancreatite ¹⁷ Disfagia ¹⁸ Vomito Malattia da reflusso gastroesofageo Distensione dell'addome Glossite ¹⁹ Gengivite ²⁰ Dispepsia Stipsi Bocca secca Flatulenza	Ulcera duodenale		
Patologie epatobiliari		ALT aumentata / AST aumentata ²¹ Gamma-glutamilttransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare / Reazione cutanea mani-piedi (PPE/HFS)	Esfoliazione cutanea Eritema ²² Prurito ²³ Alopecia Eruzione cutanea ²⁴ Acne ²⁵ Cute secca	Orticaria Dermatite ²⁶ Iperidrosi Xeroderma		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Artralgia Mialgia Dolore toracico muscoloscheletrico	Debolezza muscolare		
Patologie renali e urinarie		Proteinuria Creatinina ematica aumentata			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore ²⁷ Astenia Stanchezza	Dolore toracico ²⁸ Brividi ²⁹ Piressia Edema periferico	Infiammazione della mucosa		
Esami diagnostici	Peso diminuito	Amilasi aumentata Lipasi aumentata Ormone tireostimolante ematico aumentato			

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici sono presentate secondo la frequenza degli eventi avversi dovuti a tutte le cause.

I seguenti termini sono stati accorpati:

- 1 Gozzo include gozzo e gozzo nodulare tossico
- 2 Neuropatia periferica include iperestesia, ipoestesia, mononeuropatia, neuropatia periferica, neuropatia sensoriale periferica e parestesia
- 3 Disgeusia include ageusia, disgeusia e ipogeusia
- 4 Compromissione della memoria include amnesia e compromissione della memoria
- 5 La PRES non è stata osservata nei pazienti trattati con tivozanib nei cinque studi in monoterapia per l'RCC. Un paziente era affetto da PRES di Grado 4 e da ipertensione nello Studio AV-951-09-901.
- 6 Disturbi della vista includono acuità visiva ridotta, visione offuscata e compromissione della visione
- 7 Infarto miocardico (acuto) / ischemia includono infarto miocardico acuto, ischemia e infarto miocardico
- 8 Tachicardia include tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare, tachicardia e tachicardia parossistica
- 9 Emorragia include emorragia surrenale, emorragia anale, emorragia della cervice uterina, emorragia di ulcera duodenale, sanguinamento gengivale, ematemesi, emottisi, anemia emorragica, gastrite erosiva emorragica, ictus emorragico, emorragia della bocca, emorragia polmonare e emorragia delle vie respiratorie
- 10 Tromboembolia arteriosa include infarto miocardico acuto, trombosi arteriosa, trombosi dell'arteria iliaca, ictus ischemico, infarto miocardico ed attacco ischemico transitorio
- 11 Tromboembolia venosa include trombosi venosa profonda, embolia venosa ed embolia polmonare
- 12 Ipertensione severa persistente include crisi ipertensiva
- 13 Rossore include rossore e vampata di calore
- 14 Dispnea include dispnea e dispnea da sforzo
- 15 Dolore addominale include fastidio addominale, dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore e rigidità addominale
- 16 Stomatite include fastidio orale, disturbo orale e stomatite
- 17 Pancreatite include pancreatite e pancreatite acuta
- 18 Disfagia include disfagia, odinofagia e dolore orofaringeo
- 19 Glossite include glossite e glossodinia

20	Gengivite include sanguinamento gengivale, patologia gengivale, dolore gengivale e gengivite
21	Alanina aminotransferasi (ALT) aumentata / Aspartato aminotransferasi (AST) aumentata include ALT aumentata ed AST aumentata
22	Eritema include eritema, eritema generalizzato ed eritema palmare
23	Prurito include prurito generalizzato e prurito
24	Eruzione cutanea include eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculopapulare, eruzione cutanea papulare ed eruzione cutanea pruriginosa
25	Acne include acne e dermatite acneiforme
26	Dermatite include dermatite e dermatite bollosa
27	Dolore include dolore osseo, dolore da cancro, dolore al fianco, dolore all'inguine, dolore orale, dolore, dolore a un arto e dolore tumorale
28	Dolore toracico include dolore toracico e dolore toracico non cardiaco
29	Brividi includono brividi e ipotermia

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipertensione

L'ipertensione è stata riportata come reazione avversa nel 47,6% dei pazienti trattati con tivozanib come terapia iniziale; nel 23,0%, l'ipertensione era CTC $\geq$ Grado 3. Un'ipertensione severa persistente ("crisi ipertensiva") si è manifestata come reazione avversa nell'1,0 %, CTC di Grado 3 o superiore nello 0,9%. Un paziente è deceduto a seguito di ipertensione incontrollata nel quadro di un sospetto sovradosaggio.

Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile (PRES)

La PRES (nota anche come sindrome da leucoencefalopatia reversibile posteriore (RPLS)) è stata confermata in un paziente non RCC dopo circa 8 settimane di trattamento con tivozanib. La PRES è una patologia neurologica che può presentarsi con mal di testa, convulsioni, letargia, confusione, cecità ed altre alterazioni visive e neurologiche. Può essere presente ipertensione da lieve a severa (vedere paragrafo 4.4).

Tromboembolia venosa

Embolia polmonare è stata riportata in pazienti (0,7%) trattati con tivozanib come terapia iniziale nei cinque studi principali sulla monoterapia per il trattamento del RCC con la maggior parte con CTC di Grado $\geq$ 3 (vedere paragrafo 4.4). Una trombosi venosa profonda è stata riportata in due pazienti (0,3%) con CTC di Grado $\geq$ 3 e in un paziente (0,1%) sottoposto a terapia iniziale con tivozanib.

Eventi tromboembolici arteriosi

Le reazioni avverse di tipo tromboembolico arterioso in pazienti trattati con tivozanib come terapia iniziale sono stati ictus ischemico (1,0%), infarto miocardico (0,7%), attacco ischemico transitorio (0,7%) e infarto miocardico acuto (0,4%), la maggior parte dei quali erano almeno CTC di Grado 3, più trombosi dell'arteria iliaca (0,1%). Non si sono registrati decessi causati dalle reazioni avverse di tipo tromboembolico arterioso nei pazienti trattati con tivozanib come terapia iniziale ma un infarto miocardico in un paziente trattato con tivozanib di seconda linea ha avuto esito fatale.

Insufficienza cardiaca

Edema polmonare è stato riportato in due pazienti (0,3%) trattati con tivozanib come terapia iniziale nei cinque studi principali sulla monoterapia per il trattamento del RCC. Entrambi gli eventi erano CTC Grado 3 (vedere paragrafo 4.4).

Prolungamento dell'intervallo QT/QTc

Il prolungamento dell'intervallo QT è stato riportato in due pazienti (CTC Grado 2 e Grado 3) nello studio sulla sicurezza cardiaca di tivozanib, ma nessuna delle reazioni è stata considerata grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo è stato riportato come reazione avversa nel 5,6% dei pazienti durante la terapia iniziale e in tutti i casi era di CTC Grado 2 o inferiore. In un solo paziente è stato riportato un ipotiroidismo grave.

Emorragia

Reazioni avverse correlate ad emorragia sono state riportate negli studi principali sulla monoterapia durante il trattamento iniziale (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Due pazienti sono stati trattati con dosi eccessive di tivozanib durante gli studi sulla monoterapia. In un paziente con anamnesi di ipertensione si è verificato un aggravamento incontrollato dell'ipertensione che è risultato fatale dopo l'assunzione di 3 dosi da 1340 microgrammi di tivozanib in un giorno (4020 microgrammi totali). Nessuna reazione avversa si è verificata nel secondo paziente che aveva assunto 2 dosi da 1340 microgrammi di tivozanib in un giorno (2680 microgrammi totali). La pressione arteriosa deve essere controllata prima di iniziare la terapia con tivozanib e l'ipertensione deve essere monitorata nei pazienti durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

In caso di sospetto sovradosaggio, tivozanib deve essere interrotto e l'ipertensione monitorata e, se necessario, il paziente deve essere trattato con la terapia standard a base di antipertensivi. Non esiste alcun trattamento specifico o antidoto in caso di sovradosaggio di tivozanib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01EK03

Meccanismo d'azione

Tivozanib blocca in maniera efficace e selettiva tutti i 3 recettori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR) ed è stato dimostrato essere efficace nel bloccare varie risposte biochimiche e biologiche indotte dal VEGF *in vitro*, inclusa la fosforilazione indotta da legante VEGF di tutti i tre VEGFR 1, 2 e 3, e la proliferazione delle cellule endoteliali umane. La successiva chinasi efficacemente inibita è la c-kit che è 8 volte meno sensibile all'inibizione da parte di tivozanib rispetto al VEGFR 1, 2 e 3. Il VEGF è un potente fattore mitogeno che svolge un ruolo centrale nell'angiogenesi e nella permeabilità vascolare dei tessuti tumorali. Bloccando l'attivazione del VEGFR indotta da VEGF, tivozanib inibisce l'angiogenesi e la permeabilità vascolare nei tessuti tumorali, determinando l'inibizione della crescita del tumore *in vivo*.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di tivozanib nel trattamento del RCC avanzato è stata studiata nel seguente studio clinico randomizzato.

Studio AV-951-09-301

Il presente studio clinico controllato è uno studio internazionale di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, di comparazione di tivozanib con sorafenib in pazienti affetti da RCC avanzato. Cinquecentodiciassette (517) pazienti affetti da RCC ricorrente o metastatico con una componente a cellule chiare sono stati randomizzati (1:1) per l'assunzione o di 1340 microgrammi di tivozanib una volta al giorno in base a un programma di trattamento di 3 settimane seguito da 1 settimana di interruzione (programma 3/1), o di 400 mg di sorafenib due volte al giorno. Lo studio includeva pazienti già sottoposti a precedente nefrectomia e che non erano stati sottoposti a precedente

terapia o che erano stati sottoposti a non più di una precedente terapia sistemica in un contesto metastatico (immunoterapia/chemioterapia); il precedente trattamento con terapia mirata con VEGF o con il bersaglio meccanicistico della rapamicina (mTOR) non era consentito. Il crossover al braccio trattato con tivozanib era possibile alla progressione definita dai criteri di valutazione di risposta nei tumori solidi (RECIST) secondo il protocollo di uno studio di estensione separato.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediante revisione radiologica indipendente condotta in cieco; i principali endpoint secondari includevano la sopravvivenza globale (OS) e il tasso di risposta obiettiva (ORR) mediante revisione radiologica indipendente.

La popolazione intent-to-treat (ITT) includeva 517 pazienti, 260 randomizzati a tivozanib e 257 randomizzati a sorafenib. Le caratteristiche demografiche e della malattia basali erano generalmente ben equilibrate nel braccio tivozanib e nel braccio sorafenib rispetto a fattori quali età (età media 58,2 vs 58,4 anni rispettivamente), sesso (71,2% vs 73,5% degli uomini rispettivamente), etnia (95,8% vs 96,9% di bianchi rispettivamente), regione geografica (88,1% vs 88,7% dall'Europa Centrale/Orientale rispettivamente) e precedente trattamento per RCC metastatico (69,6% vs 70,8% naive al trattamento rispettivamente). Per il 30% dei pazienti che aveva ricevuto un precedente trattamento, la terapia predominante era alfa interferone in monoterapia somministrata a 75 pazienti nel braccio trattato con tivozanib e a 62 pazienti nel braccio trattato con sorafenib. Tivozanib ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS e ORR rispetto a sorafenib mediante una revisione radiologica indipendente (Tabella 2 e Figura 1).

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione, revisione radiologica indipendente (popolazione ITT)

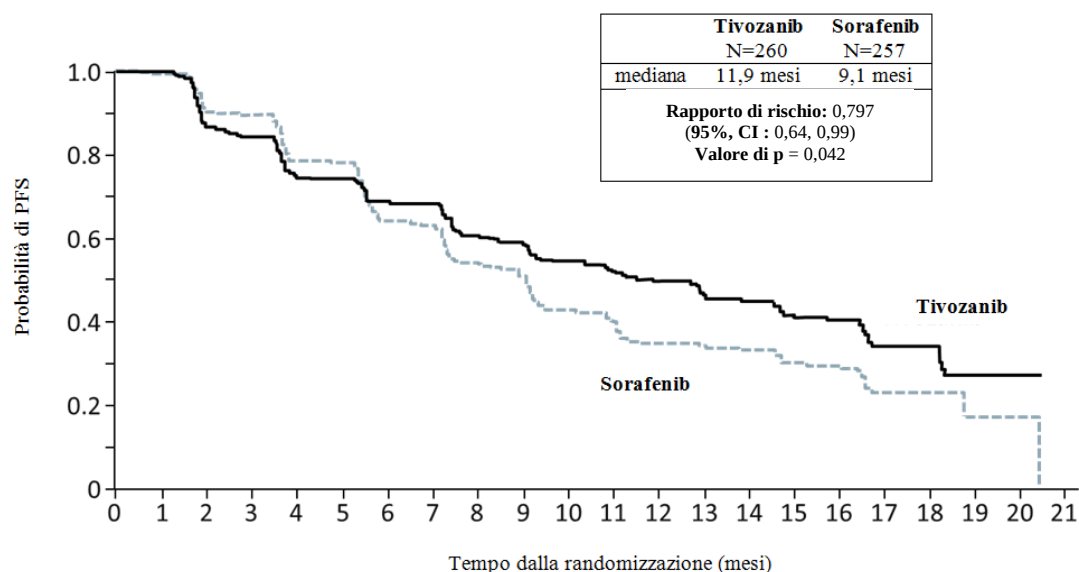


Tabella 2: Analisi dell'efficacia mediante revisione (popolazione ITT)

	Tivozanib		Sorafenib		Rapporto di rischio (95% CI)	Valore di P (Log rank test)
Sopravvivenza libera da progressione [mediana, mesi (95% CI)], popolazione ITT	N=260	11,9 (9,3;14,7)	N=257	9,1 (7,3; 9,5)	0,797 (0,639; 0,993) ^a	0,042 ^b
Tasso di risposta obiettiva (95% CI), popolazione ITT	N=260	33,1% (27,4; 39,2)	N=257	23,3% (18,3; 29,0)		0,014 ^c
Sopravvivenza libera da progressione, sottogruppo nessun precedente trattamento per RCC metastatico [mediana, mesi (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
Sopravvivenza libera da progressione, sottogruppo con un precedente trattamento per malattia metastatica [mediana, mesi (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 Rapporto di rischio per il braccio trattato con tivozanib vs. braccio trattato con sorafenib, in base al modello stratificato di Cox a rischi proporzionali. I fattori di stratificazione sono il numero di trattamenti precedenti (0 o 1) e il numero di siti/organi metastatici coinvolti (1 o ≥ 2). Presumendo rischi proporzionali, un rapporto di rischio inferiore a 1 indica una riduzione del tasso di rischio a favore di tivozanib.

^b valore di p basato sul log-rank test stratificato. I fattori di stratificazione sono il numero di trattamenti precedenti (0 o 1) e il numero di siti/organi metastatici coinvolti (1 o ≥ 2);

^c valore di p basato sulla statistica stratificata di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). I fattori di stratificazione sono il numero di trattamenti precedenti (0 o 1) e il numero di siti/organi metastatici coinvolti (1 o ≥ 2);

^d il rapporto di rischio per l'analisi dei sottogruppi del braccio trattato con tivozanib vs. braccio trattato con sorafenib si basa sul modello non stratificato di Cox a rischi proporzionali. Presumendo rischi proporzionali, un rapporto di rischio inferiore a 1 indica una riduzione del tasso di rischio a favore di tivozanib;

^e valore di p per le analisi dei sottogruppi basato sul log-rank test non stratificato.

La OS era un endpoint principale secondario nello studio pivotal e l'analisi includeva dati di tutti i pazienti randomizzati, inclusi quelli che hanno mostrato una progressione con l'assunzione di sorafenib e che hanno effettuato il crossover per ricevere tivozanib come parte dello studio di estensione. Nella popolazione ITT si è registrata una leggera differenza numerica tra i due bracci in termini di sopravvivenza globale. La OS mediana era di 28,2 mesi (95% CI 22,5, 33,0) nel braccio trattato con tivozanib rispetto a 30,8 mesi (95% CI 28,4, 33,3) nel braccio trattato con sorafenib (HR=1,147, p=0,276).

Popolazione anziana

In uno studio clinico controllato (AV-951-09-301), in cui il 25% dei pazienti che ha assunto tivozanib era di età ≥ 65 anni, non sono state osservate differenze globali nell'efficacia tra popolazione anziana e popolazione più giovane (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi principali sul RCC si sono verificate reazioni avverse più comuni nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Effetti farmacodinamici

In uno studio sulla sicurezza cardiaca eseguito su 50 pazienti affetti da tumori solidi avanzati trattati con 1340 microgrammi di tivozanib al giorno per 21 giorni, la variazione media rispetto al basale nell'intervallo QTcF era di 6,8 ms nel giorno 21 della somministrazione. La variazione massima del QTcF dal basale era di 9,3 ms (90% CI: 5, 13,6), che si è verificata 2,5 ore dopo la somministrazione nel Giorno 21. La variazione della tendenza centrale per tutti i giorni considerati e attraverso tutti i punti temporali era 2,2 ms. Nessun soggetto ha presentato una nuova variazione > 500 ms nel QTcF; 2 pazienti (4%) hanno riportato valori QTcF > 480 ms. Un soggetto (2%) ha presentato una variazione

> 60 ms dal basale nel QTcF e 6 soggetti (12%) hanno presentato una variazione da 30 ms a 60 ms dal basale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con tivozanib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma a cellule renali avanzato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di tivozanib, i livelli sierici di picco sono stati raggiunti approssimativamente dopo un periodo di tempo compreso tra 2 e 24 ore. Dopo una dose singola da 1340 microgrammi, la C_{max} media era da 10,2 a 25,2 ng/mL nei soggetti sani e negli studi sui pazienti. La AUC_{0-inf} dopo singola dose per i volontari sani a cui sono stati somministrati 1340 microgrammi di tivozanib era compresa tra 1,950 e 2,491 ng.hr/mL. Dopo una dose di 1340 microgrammi di tivozanib al giorno per 21 o 28 giorni somministrata a pazienti affetti da RCC, la C_{max} era da 67,5 a 94,3 ng/mL e l' AUC_{0-24} da 1,180 a 1,641 ng.hr/mL. L'esposizione è proporzionale al dosaggio tra 890 e 1340 microgrammi e correlata alla dose per il più ampio range di 450 mg e 1790 microgrammi. L'accumulo allo stato stazionario è circa 6-7 volte l'esposizione osservata dopo dose singola. La clearance tra dose acuta e cronica è simile, a indicare l'assenza di variazioni della PK dipendenti dal tempo.

Quando tivozanib è stato valutato in uno studio sugli effetti del cibo in soggetti sani, un pasto ricco di grassi ha diminuito le concentrazioni sieriche di picco (C_{max}) del 23,4% rispetto a quanto osservato in condizioni di digiuno. Non è stato osservato alcun effetto del cibo sull'esposizione globale (AUC). Sulla base di questi dati, tivozanib può essere somministrato a stomaco pieno o vuoto (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Gli studi *in vitro* sul legame alle proteine hanno dimostrato che tivozanib è > 99% legato alle proteine plasmatiche. Non è stata osservata una dipendenza tra concentrazione e legame alle proteine plasmatiche nel range da 0,1 a 5 µmol/L di tivozanib. L'albumina è il maggior legante di tivozanib nel plasma umano. Studi *in vitro* hanno dimostrato che tivozanib non è né un substrato né un inibitore della pompa di efflusso multifarmaco, la P-glicoproteina. Gli studi *in vitro* suggeriscono che tivozanib è un inibitore della BCRP intestinale.

Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno dimostrato che il CYP3A4 e il CYP1A1 sono in grado di metabolizzare tivozanib. Tivozanib non modificato è la principale forma circolante della molecola e non sono stati individuati metaboliti principali nel siero aventi un'esposizione uguale o maggiore al 10% dell'esposizione radioattiva totale. Poiché il CYP1A1 è principalmente espresso in tessuti extraepatici come i polmoni e l'intestino, è stato ritenuto improbabile che questa isoforma sia estensivamente coinvolta nel metabolismo epatico.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che i metaboliti di tivozanib possono subire una biotrasformazione mediata da UGT tramite le vie della UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 e UGT1A10. La N-glucoronidazione diretta di tivozanib è una via minore del metabolismo *in vitro*.

Eliminazione

Dopo la somministrazione cronica di tivozanib in pazienti affetti da RCC per 21 giorni seguita da 7 giorni senza somministrazione di tivozanib, la C_{min} di tivozanib va da 16,0 a 30,9 ng/mL. Negli studi di valutazione della fase di eliminazione terminale, tivozanib aveva un $t_{1/2}$ medio di 4,5 - 5,1 giorni. Dopo la somministrazione di una singola dose orale di [14 C] tivozanib, circa il 79% della radioattività è stata riscontrata nelle feci e circa il 12% nelle urine sotto forma di metaboliti. Nelle urine non è stato riscontrato tivozanib non modificato ad indicare che tivozanib non viene

escreto dai reni. Tivozanib [^{14}C] era il materiale correlato a farmaco predominante nelle feci. Nelle feci non sono stati rilevati metaboliti contenenti [^{14}C] in percentuale superiore al 10% della dose.

Popolazioni speciali

Età, sesso e etnia

Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione, non vi sono effetti clinicamente rilevanti di età, sesso o etnia sulla farmacocinetica di tivozanib.

Compromissione epatica

I risultati di uno studio a dose singola effettuato per valutare la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità di tivozanib in soggetti con compromissione epatica mostrano che nel corso dell'intero periodo di valutazione, tivozanib è stato eliminato più lentamente nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B) o severa (Child-Pugh Classe C). L'esposizione a tivozanib era aumentata in pazienti con compromissione epatica severa ($\text{AUC}_{0-\infty}$ media di 4,0 volte) e in pazienti con compromissione epatica moderata ($\text{AUC}_{0-\infty}$ media di 2,6 volte). Nessun aumento significativo dell'esposizione è stato osservato nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A) ($\text{AUC}_{0-\infty}$ media di 1,2 volte). Tivozanib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata e la dose deve essere ridotta a una capsula da 1340 microgrammi da assumere a giorni alterni. Tivozanib non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

Sono stati condotti studi clinici con tivozanib in pazienti affetti da RCC con una concentrazione di creatinina sierica ≤ 2 volte il limite superiore della norma, inclusi coloro che potrebbero essere stati sottoposti a precedente nefrectomia. Sebbene l'impatto di un'ulteriore insufficienza della funzionalità renale sulla disponibilità complessiva di tivozanib non sia noto, uno studio clinico ha dimostrato che non vi sono tracce di tivozanib immodificato nelle urine ad indicare che tivozanib non è eliminato dai reni. In base all'analisi farmacocinetica della popolazione rispetto all'esposizione a tivozanib, nessun aggiustamento posologico è richiesto nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. L'esperienza sull'uso di tivozanib in pazienti con compromissione renale severa è limitata e si consiglia pertanto cautela.

Studi in vitro su CYP e UGT

Gli studi *in vitro* con tivozanib indicano che non è un induttore degli enzimi CYP. Gli studi *in vitro* condotti sui microsomi e gli epatociti del fegato umano per valutare l'attività dei CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 hanno dimostrato che tivozanib è un debole inibitore del CYP2B6 e CYP2C8. In base alla IC_{50} *in vitro* e alla C_{max} del prodotto non legato *in vivo*, è improbabile che tivozanib possa interagire in maniera clinicamente rilevante con le sostanze attive metabolizzate da queste vie enzimatiche.

Gli studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che tivozanib non è un potente inibitore delle attività metaboliche dell'UGT (UDP-glucuronosiltransferasi) e che interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti con medicinali metabolizzati da queste vie sono improbabili.

Studi in vitro sui trasportatori

Studi *in vitro* hanno dimostrato che tivozanib non è né un substrato né un inibitore delle proteine di trasporto MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 e BSEP. Inoltre, tivozanib non è risultato un inibitore *in vitro* di OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 e MATE2-K, né un substrato di MRP2 e BCRP. Tivozanib inibisce la proteina di trasporto BCRP *in vitro* a concentrazioni che probabilmente limitano l'effetto all'attività intestinale della BCRP *in vivo*.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti.

In studi di tossicità a dosi ripetute effettuati sui ratti, sono state osservate delle anomalie negli incisivi in crescita (denti sottili e fragili, perdita dei denti, malocclusione) a dosi di circa 2 volte superiori alla dose equivalente calcolata per uso umano mentre un'ipertrofia delle piastre di crescita è stata osservata a dosi di circa 0,7-7 volte superiori alla dose equivalente calcolata per uso umano. Tivozanib ha dimostrato di essere responsabile di ipertrofia delle piastre di crescita, assenza di corpo luteo attivo e della mancata maturazione dei follicoli nelle scimmie cynomolgus a dosaggi che hanno prodotto esposizioni equivalenti a quelle osservate alla dose clinica raccomandata.

Riproduzione, mutagenesi, alterazione della fertilità

Tivozanib può compromettere la fertilità umana. In studi non clinici di valutazione dei parametri di accoppiamento e fertilità nei ratti maschi, dosi > 2 volte superiori alla dose clinica raccomandata hanno prodotto un aumento del peso dell'epididimio e dei testicoli associato a infertilità. Un aumento del peso dei testicoli è stato osservato a una dose 7 volte superiore alla dose clinica raccomandata. Nei ratti femmina è stato osservato un aumento di feti non vitali a una dose 0,7 volte superiore alla dose clinica raccomandata, mentre livelli di dosaggio ≥ 2 volte alla dose clinica raccomandata hanno prodotto infertilità.

Tivozanib è risultato teratogeno, embriotossico e fetotossico nelle femmine di ratto gravide a livelli di dosaggio 5 volte inferiori alla dose clinica raccomandata (in base a una persona di 60 kg di peso). Studi effettuati su femmine di coniglio gravide non hanno riscontrato alcun effetto sulla salute della madre o sullo sviluppo embrio-fetale a dosi di circa 0,6 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata.

Carcinogenesi

Non sono stati eseguiti studi di carcinogenicità su tivozanib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide

Contenuto della capsula

Mannitolo
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina
Biossido di titanio (E171)
Indigotina (E132)
Ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro da stampa (giallo)

Gommalacca
Glicole propilenico
Soluzione di ammoniaca forte
Biossido di titanio (E171)
Tartrazina lacca alluminio (E102)

Inchiostro da stampa (blu)

Gommalacca
Glicole propilenico
Soluzione di ammoniaca forte
Indigotina lacca alluminio (E132)

Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide

Contenuto della capsula

Mannitolo

Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina

Biossido di titanio (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro da stampa (blu)

Gommalacca

Glicole propilenico

Soluzione di ammoniaca forte

Indigotina lacca alluminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flacone ermeticamente chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE bianco con chiusura a prova di bambino contenente 21 capsule rigide.

Ogni confezione contiene 1 flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Netherlands B.V.

Beechavenue 54,

1119PW Schiphol-Rijk

Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide

EU/1 /17/1215/001

Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide

EU/1/17/1215/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24/08/2017

Data del rinnovo più recente: 15/07/2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide
tivozanib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene tivozanib cloridrato monoidrato equivalente a 890 microgrammi di tivozanib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene tartrazina. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

21 capsule rigide.

5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il flacone ermeticamente chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1215/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fotivda 890 microgrammi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide
tivozanib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene tivozanib cloridrato monoidrato equivalente a 890 microgrammi di tivozanib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene tartrazina. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

21 capsule rigide.

5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il flacone ermeticamente chiuso per proteggerlo dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide
tivozanib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
--

Ogni capsula rigida contiene tivozanib cloridrato monoidrato equivalente a 1340 microgrammi di tivozanib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
--

21 capsule rigide.

5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI
--

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO
--

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare il flacone ermeticamente chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1215/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fotivda 1340 microgrammi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide
tivozanib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene tivozanib cloridrato monoidrato equivalente a 1340 microgrammi di tivozanib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

21 capsule rigide.

5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il flacone ermeticamente chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide tivozanib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Fotivda e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Fotivda
3. Come prendere Fotivda
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fotivda
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Fotivda e a cosa serve

Il principio attivo contenuto in Fotivda è tivozanib, un inibitore della protein-chinasi. Tivozanib riduce l'apporto di sangue al tumore rallentando la crescita e la diffusione delle cellule tumorali. Esso blocca l'azione di una proteina chiamata fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). Bloccando l'azione del VEGF, esso previene la formazione di nuovi vasi sanguigni.

Fotivda è usato nel trattamento del cancro al rene in stato avanzato negli adulti. Esso è usato laddove altri trattamenti, come l'alfa-interferone o l'interleuchina-2, non siano stati ancora utilizzati o non siano riusciti a fermare la malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Fotivda

Non prenda Fotivda

- se è allergico a tivozanib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se sta assumendo l'erba di San Giovanni (nota anche come *Hypericum perforatum*, un rimedio a base di erbe usato nel trattamento della depressione e dell'ansia).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Fotivda:

- se ha la **pressione del sangue alta**.
Fotivda potrebbe aumentare la pressione del sangue. Il medico monitorerà regolarmente la pressione del sangue e, se troppo alta, le prescriverà un farmaco per ridurla oppure ridurrà il dosaggio di Fotivda. Tuttavia, qualora la pressione del sangue rimanesse troppo alta, il medico potrebbe decidere di interrompere o sospendere il trattamento con Fotivda. Se sta già assumendo un medicinale per il trattamento della pressione alta e il medico riduce il dosaggio di Fotivda o interrompe o sospende il trattamento, lei sarà regolarmente sottoposto al controllo della pressione bassa.

- se ha o ha avuto un aneurisma (dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno.
- se ha avuto problemi di **coaguli di sangue**.
Il trattamento con Fotivda potrebbe aumentare il rischio di formazione di coaguli di sangue (trombi) nei vasi sanguigni che possono rompersi ed essere trasportati dal flusso sanguigno e causare il blocco di un altro vaso sanguigno.
Informi il medico se ha avuto una delle seguenti patologie:
 - un coagulo di sangue nei polmoni (con tosse, dolore al torace, improvviso respiro affannoso o tosse con sangue)
 - un coagulo di sangue nelle gambe o nelle braccia, negli occhi o nel cervello (con mani o piedi doloranti o gonfi, riduzione della vista o cambiamenti nel suo stato mentale)
 - ictus o segni e sintomi di un “mini ictus” (attacco ischemico transitorio)
 - infarto
 - pressione del sangue alta
 - diabete
 - intervento chirurgico importante
 - lesioni multiple come fratture ossee e lesioni ad organi interni
 - immobilità per un lungo periodo
 - insufficienza cardiaca che può causare respiro affannoso e caviglie gonfie
 - difficoltà a respirare, colorazione bluastra della pelle, della punta delle dita o delle labbra, irrequietezza, ansia, confusione, stato di coscienza o di conoscenza alterato, respirazione accelerata, respirazione superficiale, battito cardiaco accelerato o eccessiva sudorazione.
- se soffre o ha sofferto di uno qualsiasi di questi sintomi o se è in terapia per **insufficienza cardiaca**:
 - Respiro affannoso (dispnea) quando è sotto sforzo o quando è sdraiato
 - Sensazione di stanchezza e debolezza
 - Gonfiore (edema) di gambe, caviglie e piedi
 - Diminuzione della capacità di svolgere attività fisica
 - Tosse persistente o respiro sibilante con muco di colore bianco o venato di rosa.
 I segni e i sintomi dell'insufficienza cardiaca saranno monitorati durante il periodo in cui prende il medicinale. Se necessario, il medico può ridurre il dosaggio di Fotivda oppure interrompere o sospendere il trattamento.
- Se è stato o è sottoposto a terapia per **disturbi della frequenza cardiaca e del ritmo cardiaco (aritmia)**. Il medico monitorerà gli effetti di Fotivda sul cuore registrandone l'attività elettrica (elettrocardiogramma) o misurando i livelli di calcio, magnesio e potassio nel sangue durante la terapia.
- se ha **problemi di fegato**.
Il medico monitorerà regolarmente il funzionamento del fegato prima e durante il trattamento con Fotivda (ad esempio prescrivendole degli esami del sangue) e, se necessario, potrà ridurre la frequenza con cui lei prende Fotivda.
- se ha **problemi alla tiroide** o se usa medicinali per il trattamento delle malattie della tiroide. Il trattamento con Fotivda può causare una riduzione della normale attività della ghiandola tiroidea. Il medico monitorerà regolarmente il funzionamento della tiroide prima e durante il trattamento con Fotivda (ad esempio prescrivendole degli esami del sangue).

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere durante l'assunzione di Fotivda:

- se ha il **respiro affannoso o le caviglie gonfie**
Informi subito il medico poiché questi potrebbero essere i sintomi di un'insufficienza cardiaca. Il medico monitorerà questi sintomi e, a seconda della gravità, potrà ridurre il dosaggio di Fotivda oppure interrompere o sospendere il trattamento con Fotivda.

- se ha avuto problemi di **sanguinamento**
Il trattamento con Fotivda può aumentare il rischio di sanguinamento. Se ha problemi di sanguinamento (con stomaco (addome) gonfio e dolorante, se vomita sangue, ha la tosse con sangue, se le feci sono nere, se ha sangue nelle urine, mal di testa o cambiamenti nello stato mentale) informi immediatamente il medico. Il trattamento con Fotivda potrebbe dover essere temporaneamente interrotto.
- se i test di laboratorio indicano la presenza di **proteine nelle urine**
Il medico monitorerà le sue condizioni all'inizio e nel corso del trattamento. A seconda dei risultati, il medico potrà ridurre il dosaggio di Fotivda oppure interrompere o sospendere questo trattamento.
- se soffre di una malattia del cervello, nota come **sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)**
Informi immediatamente il medico se nota sintomi come mal di testa, convulsioni (crisi convulsive), mancanza di energia, confusione, cecità o altri disturbi della vista e neurologici come debolezza in un braccio o in una gamba. Nel caso le sia diagnosticata la PRES, il medico sospenderà il trattamento con Fotivda.
- se la **pelle sui palmi delle mani e le piante dei piedi** diventa secca o presenta screpolature, desquamazione, sbucciature o se prova una sensazione di formicolio o puntura.
Questi potrebbero essere sintomi di una condizione chiamata reazione cutanea mano-piede. Il medico tratterà questa condizione e, a seconda della gravità, potrà ridurre il dosaggio di Fotivda oppure interrompere o sospendere questo trattamento.
- se riscontra sintomi di **perforazione gastrointestinale o formazione di fistole** (sviluppo di un buco nello stomaco o nell'intestino o formazione di passaggi anomali tra le diverse parti dell'intestino) come forti dolori allo stomaco, brividi, febbre, nausea, vomito o occlusione intestinale dolorosa, diarrea o sanguinamento rettale.
Il medico monitorerà regolarmente questi sintomi durante il trattamento con Fotivda.
- se deve essere sottoposto a un **intervento o ad altra forma di operazione chirurgica**
Il medico potrebbe consigliarle di interrompere temporaneamente l'assunzione di Fotivda qualora dovesse subire un intervento o un'operazione chirurgica, poiché Fotivda potrebbe interferire con la cicatrizzazione della ferita.

Bambini e adolescenti

Non somministrare Fotivda a bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni. Questo medicinale non è ancora stato studiato nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e Fotivda

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi rimedi a base di erbe e altri medicinali acquistati senza la prescrizione del medico.

Fotivda potrebbe essere meno efficace se assunto in associazione con altri medicinali. Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali; il medico potrebbe decidere di cambiare la terapia:

- desametasone (un corticosteroide per ridurre l'infiammazione e trattare le patologie del sistema immunitario);
- rosuvastatina (un medicinale che aiuta a ridurre i livelli di colesterolo nel sangue);
- fenobarbital, fenitoina, carbamazepina (usati nel trattamento dell'epilessia);
- nafcillina, rifampicina, rifabutina, rifapentina (antibiotici);
- erba di San Giovanni (nota anche come *Hypericum perforatum*, un rimedio a base di erbe usato nel trattamento della depressione e dell'ansia) poiché questo rimedio erboristico non deve essere usato contemporaneamente a Fotivda.

Gravidanza, allattamento e fertilità

- **Non assuma Fotivda se è in corso una gravidanza.** Informi il medico che discuterà con lei i rischi legati all'assunzione di Fotivda per lei e il suo bambino.
- Lei e il suo partner dovete entrambi **utilizzare un metodo contraccettivo efficace**. Se lei e il suo partner state assumendo contraccettivi ormonali (pillola, impianto o cerotto contraccettivi), **dovete usare un metodo contraccettivo di barriera supplementare** durante il trattamento e per un mese dopo aver completato il trattamento.
- **Non allatti durante il trattamento con Fotivda**, poiché non è noto se il principio attivo contenuto in Fotivda passi nel latte materno. Informi il medico se sta allattando con latte materno.
- Informi il medico se sta pianificando una gravidanza, poiché Fotivda potrebbe alterare la **fertilità** maschile e femminile.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Fotivda può avere effetti indesiderati in grado di compromettere la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Eviti di guidare veicoli o utilizzare macchinari se si sente debole, stanco o se ha capogiro. Vedere anche il paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”.

Fotivda contiene tartrazina (E102)

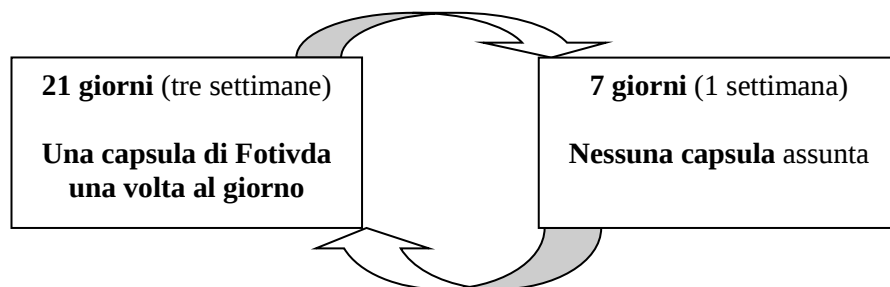
L'inchiostro da stampa usato sulla capsula di Fotivda da 890 microgrammi contiene tartrazina (E102), che può causare reazioni allergiche.

3. Come prendere Fotivda

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose raccomandata

La dose raccomandata è una capsula di Fotivda da 1340 microgrammi una volta al giorno per 21 giorni (3 settimane), seguita da un periodo di 7 giorni (1 settimana) senza assumere capsule. Questo programma va ripetuto a cicli di 4 settimane.



Il medico la monitorerà regolarmente e lei continuerà ad assumere Fotivda fino a quando risulterà efficace e fino a quando gli effetti indesiderati saranno accettabili.

Dosaggio ridotto

In caso lei manifesti degli effetti indesiderati gravi, il medico potrebbe decidere di interrompere la terapia con Fotivda e/o ridurre il dosaggio a:

Una capsula di Fotivda da 890 microgrammi una volta al giorno per 21 giorni (3 settimane), seguita da un periodo di 7 giorni (1 settimana) senza assumere capsule.

Questo programma va ripetuto a cicli di 4 settimane.

Problemi epatici

Se ha **problemi al fegato**, il medico potrebbe ridurre la frequenza di assunzione della dose a giorni alterni (ossia una capsula da 1340 microgrammi a giorni alterni).

Fotivda con cibi e bevande

Fotivda deve essere preso con un bicchiere d'acqua e può essere assunto a stomaco pieno o vuoto. La compressa deve essere ingerita intera. Non masticare, sciogliere o aprire la capsula prima di ingerirla.

Se prende più Fotivda di quanto deve

Informi immediatamente il medico se ha preso una dose superiore alla dose prescritta corrispondente a 1 capsula al giorno.

Una dose eccessiva di Fotivda aumenta la possibilità di sviluppare o di peggiorare gli effetti indesiderati, in particolare la pressione alta. Si rivolga **immediatamente al medico** se manifesta sintomi quali confusione, cambiamenti nello stato mentale o mal di testa. Questi sono tutti sintomi della pressione alta.

Se dimentica di prendere Fotivda

Non prenda una dose sostitutiva per compensare la dimenticanza della capsula. Continui a prendere la dose successiva alla solita frequenza.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsula.

Non prenda una capsula sostitutiva se ha vomitato dopo aver preso Fotivda. Continui a prendere la dose successiva alla solita frequenza.

Se interrompe il trattamento con Fotivda

Non smetta di prendere questo medicinale senza il consenso del medico. Se smette di prendere le capsule, il suo stato potrebbe peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

La pressione alta è il più grave e il più comune tra gli effetti indesiderati (vedere anche il paragrafo 2 "Avvertenze e Precauzioni").

Informi immediatamente il medico se pensa di avere la **pressione alta**. I sintomi includono forte mal di testa, vista offuscata, respiro affannoso, cambiamenti nello stato mentale, come sensazione di ansia, confusione o disorientamento.

Il medico controllerà la pressione regolarmente durante il trattamento con Fotivda. Se ha la pressione alta, il medico potrebbe prescrivere un medicinale per il trattamento della pressione alta, ridurre il dosaggio di Fotivda o interrompere il trattamento con Fotivda.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Difficoltà a parlare
- Diarrea
- Perdita di appetito, perdita di peso

- Mal di testa
- Difficoltà a respirare: respiro affannoso durante l'attività fisica, tosse
- Stanchezza, insolita debolezza, dolore (incluso dolore alla bocca, alle ossa, alle estremità, ai fianchi, gozzo, tumore)
- Infiammazione della bocca, leggero dolore o fastidio alla bocca, sensazione di malessere, dolore, malessere e sensazione di oppressione allo stomaco
- Sindrome mano-piede con pelle arrossata, gonfiore, intorpidimento e desquamazione sui palmi delle mani e sulla pianta dei piedi
- Mal di schiena
- Stanchezza e mancanza di energia

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Ipotiroidismo che può causare sintomi quali stanchezza, letargia, debolezza muscolare, rallentamento del battito cardiaco, aumento di peso
- Difficoltà a dormire
- Danni ai nervi incluso torpore, formicolio, pelle sensibile o insensibile e debolezza delle braccia e delle gambe
- Problemi della vista inclusa vista offuscata
- Battito cardiaco accelerato, sensazione di oppressione al petto, infarto/ridotto afflusso di sangue al cuore, coagulo di sangue in un'arteria (vaso sanguigno)
- Coagulo di sangue nei polmoni. I sintomi includono tosse, dolore al torace, improvviso respiro affannoso o tosse con sangue
- Coagulo di sangue in una vena profonda come in una gamba
- Pressione del sangue molto elevata che può causare ictus, pelle arrossata
- Sanguinamento dal naso, naso che cola, naso tappato
- Flatulenza, bruciore di stomaco, difficoltà a deglutire e deglutizione dolorosa, mal di gola, stomaco gonfio, lingua gonfia e dolorante, gengive infiammate doloranti e/o sanguinanti
- Alterazione del gusto o perdita del gusto
- Capogiro, fischi nelle orecchie, vertigini e sensazione di capogiro (vertigini)
- Sanguinamento, ad es. cervello, bocca, gengive, polmoni, stomaco, ulcera intestinale, genitali femminili, ano, ghiandola surrenale
- Tosse con sangue; vomito con sangue
- Pallidezza e stanchezza causate da eccessivo sanguinamento
- Vomito, indigestione, stipsi, bocca secca
- Prurito, eruzione cutanea, prurito del corpo, desquamazione, pelle secca, perdita dei capelli, pelle arrossata inclusi mani e corpo, acne
- Febbre, dolore al torace, piedi e gambe gonfi, brividi e temperatura corporea bassa
- Dolore alle articolazioni, dolori muscolari
- Aumentata presenza di proteine nelle urine
- Esiti anomali degli esami del sangue per fegato, pancreas, reni e tiroide
- Infiammazione del pancreas che causa forte dolore allo stomaco che può estendersi alla schiena.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Eruzioni cutanee con pus; infezioni fungine
- Facile formazione di lividi, emorragie sottocutanee, ipertiroidismo (che può causare sintomi quali aumento dell'appetito, perdita di peso, intolleranza al calore, aumento della sudorazione, tremori, accelerazione del battito cardiaco), ingrossamento della tiroide
- Aumento del numero di globuli rossi
- Perdita della memoria
- Temporaneo afflusso ridotto di sangue al cervello
- Lacrimazione
- Orecchie tappate
- Carenza di flusso sanguigno nelle arterie
- Ulcera peptica nell'intestino tenue
- Gola arrossata, gonfia e dolorante, vesciche, eccessiva sudorazione, orticaria

- Debolezza muscolare
- Gonfiore o irritazione delle mucose
- Elettrocardiogramma (ECG) anormale, battito cardiaco accelerato e/o irregolare
- Insufficienza cardiaca. I sintomi includono respiro affannoso o gonfiore delle caviglie. Gonfiore dei polmoni causato dall'accumulo di liquidi

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES). I sintomi includono mal di testa, convulsioni, mancanza di energia, confusione, cecità o altri disturbi visivi o neurologici.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fotivda

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare il flacone ermeticamente chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fotivda

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide

Il principio attivo è tivozanib. Ogni capsula contiene tivozanib cloridrato monoidrato equivalente a 890 microgrammi di tivozanib.

Gli altri componenti sono:

- *Contenuto della capsula:* mannitolo, magnesio stearato.
- *Involucro della capsula:* gelatina, biossido di titanio (E171), indigotina (E132), ossido di ferro giallo (E172).
- *Inchiostro da stampa, giallo:* gommalacca, glicole propilenico, soluzione di ammoniaca forte, biossido di titanio (E171), tartrazina lacca di alluminio (E102) (vedere paragrafo 2 "Fotivda contiene tartrazina (E102)").
- *Inchiostro da stampa, blu:* gommalacca, glicole propilenico, soluzione di ammoniaca forte, indigotina lacca di alluminio (E132).

Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide

Il principio attivo è tivozanib. Ogni capsula contiene tivozanib cloridrato monoidrato equivalente a 1340 microgrammi di tivozanib.

Gli altri componenti sono:

- *Contenuto della capsula:* mannitolo, magnesio stearato.
- *Involucro della capsula:* gelatina, biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172).

- *Inchiostro da stampa, blu:* gommalacca, glicole propilenico, soluzione di ammoniaca forte, indigotina lacca di alluminio (E132).

Descrizione dell'aspetto di Fotivda e contenuto della confezione

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide con testa opaca di colore blu scuro e corpo opaco di colore giallo brillante, con dicitura "TIVZ" stampata a inchiostro giallo sulla testa e "LD" sul corpo a inchiostro blu scuro.

Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide con testa e corpo opachi di colore giallo brillante, con dicitura "TIVZ" stampata a inchiostro blu scuro sulla testa e "SD" sul corpo a inchiostro blu scuro.

Fotivda 890 microgrammi e Fotivda 1340 microgrammi sono disponibili in confezioni da 21 capsule in flaconi in HDPE con chiusura a prova di bambino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.