

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fotivda 890 mikrogramma kapsuli iebsin
Fotivda 1340 mikrogramma kapsuli iebsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Fotivda 890 mikrogramma kapsuli iebsin

Kull kapsula iebsa fiha tivozanib idrokloridu monoidrat ekwivalenti għal 890 mikrogramma ta' tivozanib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa fiha ammonti żgħar ħafna ta' tartrazine (E102) (8-12% tal-kompożizzjoni tal-linka safra tal-istampar) (ara sezzjoni 4.4).

Fotivda 1340 mikrogramma kapsuli iebsin

Kull kapsula iebsa fiha tivozanib idrokloridu monoidrat ekwivalenti għal 1340 mikrogramma tivozanib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Fotivda 890 mikrogramma kapsuli iebsin

Kapsula iebsa b'tapp opak blu skur u korp opak isfar jgħajjat, stampat b'linka safra "TIVZ" fuq it-tapp u b'linka blu skura "LD" fuq il-korp.

Fotivda 1340 mikrogramma kapsuli iebsin

Kapsula iebsa b'tapp opak isfar jgħajjat u korp opak isfar jgħajjat, stampat b'linka blu skura "TIVZ" fuq it-tapp u b'linka blu skura "SD" fuq il-korp.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Fotivda huwa indikat għal kura għall-ewwel darba f'pazjenti adulti b'karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali (RCC) u għal pazjenti adulti li huma neqsin mis-sistema tal-inibitur VEGFR u mTOR wara l-progressjoni tal-marda wara trattament wieħed minn qabel bit-terapija ta' ċitokina għal RCC avvanzata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Fotivda għandu jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' 1340 mikrogramma ta' Tivozanib hija darba kuljum għal 21 jum, segwita b'perjodu ta' mistrieħ ta' 7 ijiem biex jinkludi ċiklu ta' trattament wieħed minn erba' ġimgħat.

Din l-iskeda ta' trattament għandha titkompla sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Mhux aktar minn doża waħda ta' Fotivda għandha tittiehed kuljum.

Modifikazzjoni tad-doża

L-okkorrenza ta' effetti mhux mixtieqa jistgħu jeħtieġu interruzzjoni temporanja u/jew tnaqqis fid-doża ta' terapija b'tivozanib (ara sezzjoni 4.4). Fl-istudju pivotali, id-doża tnaqqset għal avvenimenti ta' grad 3 u ġiet interrotta għal avvenimenti ta' grad 4.

Meta tnaqqis fid-doża hija meħtieġa, id-doża ta' tivozanib tista' titnaqqas għal 890 mikrogramma darba kuljum bl-iskeda ta' trattament normali ta' 21 jum ta' dożaġġ, segwit minn perjodu ta' mistrieħ ta' 7 ijiem.

Meta Wiehed Jinsa Jieħu Doża

Fil-każ li wiehed jinsa jieħu doża, m'għandiex tittiehed id-doża li tissostitwixxi dik li nsejt tieħu biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu. Id-doża li tmiss għandha tittiehed fil-ħin skedat li jmiss.

Fil-każ ta' rimettar m'għandiex tittiehed doża li tissostitwixxi d-doża li nsejt tieħu; id-doża li tmiss għandha tittiehed fil-ħin skedat li jmiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tivozanib fi tfal u adoloxxenti ta' età taħt it-tmintax-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' tivozanib fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni avanzata tal-karċinoma taċ-ċellola renali.

Pazjenti anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża m'hu meħtieġ f'pazjenti ta' 65 sena jew akbar (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża m'hu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Il-kawtela hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment renali sever minhabba esperjenza limitata u f'pazjenti għaddejjin minn dijaliżi minhabba li m'hemmx esperjenza ta' tivozanib f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Il-pazjenti kollha għandhom ikollhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied evalwati, inkluż alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), bilirubin, u alkaline phosphatase (AP), biex tiddetermina l-funzjoni tal-fwied qabel ma tibda u waqt il-kura b'tivozanib.

Tivozanib mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Pazjenti b'indeboliment epatiku moderat għandhom jiġu kkurati biss b'tivozanib ta' 1340 mikrogramma kapsula waħda kull jumejn li jista' jkollhom riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi minhabba l-espożizzjoni miżjuda bid-doża ta' 1340 mikrogramma kuljum (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 5.2). L-ebda aġġustament fid-doża m'hu meħtieġ meta jingħata tivozanib lill-pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif. Tivozanib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif u moderat b'monitoraġġ ta' tollerabilità mill-qrib.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Fotivda huwa għal użu orali.

Fotivda jista' jittiehed ma' jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ ma' tazza ilma u m'għandhomx jinfetħu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Il-koamministrazzjoni ma' preparazzjonijiet erbali li fihom St.John' s wort (*Hypericum perforatum*) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Pressjoni għolja

Fi studji kliniċi b'tivozanib, pressjoni għolja (inklużi pressjoni għolja severa persistenti) kienet osservata (ara sezzjoni 4.8). F'madwar terz tal-pazjenti, pressjoni għolja żviluppata fi hdan l-ewwel xagħrejn ta' kura. Il-pressjoni tad-demmi għandha tiġi kkontrollata sew qabel ma jinbeda Tivozanib. Waqt il-kura, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal pressjoni għolja u kkurati kif meħtieġ b'terapija kontra l-pressjoni għolja skont il-prattika medika standard. Fil-każ ta' pressjoni għolja persistenti minkejja l-użu ta' terapija kontra pressjoni għolja, id-doża ta' tivozanib għandha titnaqqas, jew il-kura tiġi nterrotta u terġa' tinbeda b'doża aktar baxxa ladarba l-pressjoni tad-demmi tkun ikkontrollata, skont il-ġudizzju kliniku (ara sezzjoni 4.2). Il-waqfien tal-kura għandha titqies fil-każijiet ta' pressjoni għolja severa persistenti, sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (ara hawn taht), jew kumplikazzjonijiet oħra ta' pressjoni għolja. Pazjenti li qed jirċievu prodott mediċinali anti-ipertensiv għandhom xorta waħda jiġu mmonitorjati għal pressjoni baxxa meta tivozanib huwa interrott jew imwaqqaf.

Avvenimenti tromboemboliċi arterjali

Fi studji kliniċi b'tivozanib, sehhew avvenimenti tromboemboliċi arterjali (HAD) (ara sezzjoni 4.8). Fatturi ta' riskju għal ATE jinkludu mard malinn, ta' età > 65 sena, pressjoni għolja, dijabete mellitus, tipjip, iperkolesterolemija, u mard tromboemboliku minn qabel. Tivozanib ma ġiex studjat f'pazjenti li kellhom ATE fis-6 xhur qabel il-bidu studju kliniku. Tivozanib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li huma friskju għal, jew li għandhom storja ta' dawn l-avvenimenti (bħal infart mijokardjaku, puplesija).

Avvenimenti tromboemboliċi venuzi

Fi studji kliniċi b'tivozanib, episodji tromboemboliċi venuzi (VTEs) kienu rrapportati inkluż l-embolizmu pulmonari u trombozi tal-vini profondi (ara sezzjoni 4.8). Fatturi ta' riskju għall-VTEs jinkludu kirurgija maġġuri, trawma multipla, VTEs minn qabel, età avvanzata, l-obezità, insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja, u immobilità fit-tul. Tivozanib ma ġiex studjat f'pazjenti li kellhom VTE fis-6 xhur qabel il-bidu ta' studju kliniku. Id-deċiżjoni tal-kura, speċjalment f'pazjenti li huma friskju għal VTEs, għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni individwali ta' benefiċċju/riskju tal-pazjent.

Insuffiċjenza kardijaka

Fi studji kliniċi b'tivozanib bħala monoterapija għall-kura ta' pazjenti b'RCC, insuffiċjenza kardijaka ġiet irrapportata (ara sezzjoni 4.8). Sinjali jew sintomi ta' insuffiċjenza kardijaka għandhom jiġu mmonitorjati perijodikament matul il-kura b'tivozanib. L-immaniġġjar ta' avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb jista' jeħtieġ interruzzjoni temporanja jew it-twaqqif permanenti u/jew tnaqqis fid-doża ta' terapija b'tivozanib, flimkien mal-kura ta' kawżi potenzjali sottostanti ta' insuffiċjenza kardijaka, eż pressjoni għolja

Emorraġija

Fi studji kliniċi b'tivozanib, ġew irrapportati avvenimenti emorraġiċi (ara sezzjoni 4.8). Tivozanib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li huma friskju għal, jew li għandhom storja ta' fsada. Jekk fsada teħtieġ intervent mediku, tivozanib għandu jitwaqqaf temporanjament.

Proteina fl-awrina

Proteina fl-awrina ġiet irrapportata fi studji kliniċi b'tivozanib (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ għal proteina fl-awrina qabel il-bidu ta', u kull tant żmien matul il-kura huwa rakkomandat. Għal pazjenti li jiżviluppaw Grad 2 (> 1.0-3.4g/24 siegħa) jew Grad 3 (≥ 3.5g/24 siegħa) ta' proteina fl-awrina

(Kriterji ta' Terminologija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kankru [NCI CTCAE]), id-doża ta' tivozanib għandha titnaqqas jew il-kura għandha tiġi interrotta temporanjament. Jekk il-pazjent jiżviluppa Grad 4 ta' proteina fl-awrina (sindromu nefrotiku) it-tivozanib għandu jitwaqqaf. Fatturi ta' riskju għall-proteina fl-awrina jinkludu pressjoni għolja tad-demm.

Epatotossicità

Fi studji kliniċi b'tivozanib, ġew irrappurtati elevazzjonijiet ta' ALT, AST, u bilirubin (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza ta' elevazzjonijiet ta' AST u ALT ma kienux akkumpanjati ma' elevazzjonijiet konkomitanti ta' bilirubin. AST, ALT, bilirubin, u AP għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma jinbeda u perjodikament matul il-kura b'tivozanib minhabba r-riskju potenzjali ta' tossicità fil-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Tivozanib mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

Sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

Fi studji kliniċi, każ wieħed ta' sindromu ta' PRES ġie kkonfermat wara t-trattament b'tivozanib (ara sezzjoni 4.8). PRES huwa disturb newroloġiku li jista' jkun ipprezentat flimkien ma' uġiġħ ta' ras, attakk ta' puplesija, letargija, konfużjoni, għama u disturbi fil-vista u newroloġiċi oħra. Pressjoni għolja minn ħafifa għal severa tista' tkun preżenti. Immaġini b'Reżonanza Manjetika hija meħtieġa biex tikkonferma d-dijanjożi ta' PRES. Tivozanib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' PRES. Is-sigurtà tal-bidu mill-ġdid ta' terapija b'tivozanib f'pazjenti li qabel esperjenzaw PRES mhijiex magħrufa u t-tivozanib għandu jintuża biss b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Reazzjoni tal-ġilda fl-idejn u s-saqajn (HFSR, *hand foot skin reaction*)

Fi studji kliniċi b'tivozanib, ġie irrappurtat reazzjoni tal-ġilda fl-idejn u s-saqajn (eritrodisasteżija palmari-plantari). Ħafna avvenimenti fil-ħames studji ta' monoterapija tal-karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi kienu CTC Grad 1 jew 2 ($\geq$ CTC Grad 3 kienet osservata f' $<2\%$ tal-pazjenti kkurati b'tivozanib) u ma kienx hemm avvenimenti serji (ara sezzjoni 4.8). L-immaniġġjar ta' pazjenti li jgarrbu HFSR jistgħu jinkludu terapiji topiċi għal serħan sintomatiku b'konsiderazzjoni ta' interruzzjoni temporanja u/jew it-tnaqqis fid-doża tat-trattament jew, f'każijiet serji jew persistenti, it-twaqqif permanenti tat-trattament.

Titwil fl-intervall QT

Fi studji kliniċi b'tivozanib, ġie rrappurtat titwil fl-intervall QT/QTc (ara sezzjoni 4.8 u sezzjoni 5.1). Titwil fl-intervall QT/QTc jista' jwassal għal riskju akbar għal aritmiji ventrikulari. Huwa rakkomandat li tivozanib jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' titwil fl-intervall QT intervall jew mard kardijaku pre-eżistenti rilevanti oħra u dawk li qed jirċievu mediċini oħra magħrufa li jtawlu l-intervall QT. Il-monitoraġġ tal-linja bażi u perjodika ta' elettrokardjogrammi u manutenzjoni ta' elettroliti (eż kalċju, manjesju, potassju) fi ħdan il-medda normali huwa rakkomandat.

Perforazzjoni gastrointestinali (GI)/fistula

Huwa rakkomandat li s-sintomi ta' perforazzjoni GI jew fistula għandhom jiġu sorveljati perjodikament matul it-trattament b'tivozanib u li tivozanib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'riskju ta' perforazzjoni GI jew fistula.

Komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti

Għal raġunijiet ta' prekawżjoni, l-interruzzjoni temporanja tat-terapija b'tivozanib huwa rakkomandat f'pazjenti għaddejnin minn proċeduri ta' kirurġija maġġuri. Id-deċiżjoni li terġa' tinbeda t-terapija b'tivozanib wara l-kirurġija għandha tkun ibbażata fuq ġudizzju kliniku ta' fejqan adegwat tal-feriti.

Ipotirojdiżmu

Fi studji kliniċi b'tivozanib, ġie rrapportat ipotirojdiżmu (ara sezzjoni 4.8). Ipotirojdiżmu kien osservat li jseħh fi kwalunkwe hin matul it-trattament b'tivozanib, jiżviluppa minn żmien sa xahrejn mill-bidu tat-trattament. Fatturi ta' riskju għal ipotirojdiżmu jinkludu storja preċedenti ta' ipotirojdiżmu u l-użu ta' mediċini antitirojde. Il-funzjoni tat-tirojde għandha tkun immonitorjata qabel ma jinbeda, u perjodikament matul, it-trattament b'tivozanib. Ipotirojdiżmu għandu jiġi ttrattat skont il-prattika medika standard.

Pazjenti anzjani

Disfonja, dijarea, gheja, tnaqqis fil-piż, nuqqas t'aptit u ipotirojdiżmu seħhew l-aktar komuni f'pazjenti ≥ 65 sena. Professjonijiet tas-saħħa għandhom ikunu konxji li l-pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi.

Tartrazine

Fotivda 890 mikrogramm kapsuli iebsin fihom tartrazine (E102) li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata Fotivda, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Kontraindikazzjoni ta' użu konkomittanti

Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) huma kontraindikati. Jekk pazjent ikun diġà qed jieħu St. John's wort, dan għandu jitwaqqaf qabel ma tibda l-kura b'tivozanib. L-effett stimulant ta' St. John's wort jista' jippersisti għal mill-inqas ġimgħatejn wara l-waqfien tal-kura b' St. John's wort (ara sezzjoni 4.3).

Indutturi qawwija ta' CYP3A4

Fi studju kliniku f'voluntiera f'saħħithom, il-koamministrazzjoni ta' doża waħda ta' 1340 mikrogramma ta' tivozanib ma' induttur qawwi ta' CYP3A4 fi stat stabbli (rifampin 600 mg darba kuljum) naqqas in-nofs haġja medja ta' tivozanib minn 121 sa 54 siegħa li kienet assoċjata ma' tnaqqas fid-doża waħdanija $AUC_{0-\infty}$ ta' 48% meta mqabbel ma' $AUC_{0-\infty}$ fin-nuqqas ta' rifampin. C_{max} medja u AUC_{0-24hr} ma kinux affettwati b'mod sinifikanti (żieda ta' 8% u 6% tnaqqis rispettivament). L-effetti kliniċi ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 fuq dożaġġ ripetut ta' kuljum ta' tivozanib ma ġewx studjata iżda potenzjalment l-hin medju biex jilhq stat stabbli u l-konċentrazzjoni medja fis-serum fi stat fiss ta' tivozanib jista' jitnaqqas, minhabba t-tnaqqis fin-nofs haġja. Huwa rakkomandat li l-amministrazzjoni konkomittanti ta' tivozanib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4, jekk użat, għandu jsir b'kawtela.

Indutturi moderati ta' CYP3A4 mhumieks mistennija li jkollhom effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjoni ta' tivozanib.

Inibituri ta' CYP3A4

Fi studju kliniku f'voluntiera b'saħħithom, il-koamministrazzjoni ta' tivozanib ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4, ketoconazole (400 mg darba kuljum), ma kellu l-ebda influwenza fuq il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' tivozanib (C_{max} jew AUC); Għallhekk, l-espożizzjoni ta' tivozanib mhux probabbli li jinbidel minn impedituri CYP3A4.

Prodotti medicinali li għalihom l-assorbiment intestinali huwa ristrett minn BCRP

Tivozanib jinibixxi l- proteina trasportatur BCRP *in vitro*, iżda r-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhix magħrufa (ara sezzjoni 5.2). Kawtela għandha tiġi eżerċitata jekk tivozanib ikun koamministrat ma' rosuvastatin. Alternattivament, statin mhux sugġetti għal restrizzjoni tal-assorbiment intestinali minn BCRP għandha tiġi kkunsidrata. Pazjenti li qed jieħdu sottostrat BCRP orali b'interazzjoni ta' effluss klinikament-rilevanti fil-musrana għandhom jiżguraw li perjodu taż-żmien xieraq (eż sagħtejn) jiġi applikat bejn l-amministrazzjoni tat-tivozanib u s-sottostrat BCRP.

Kontraċettivi

Għadu mhux magħruf jekk tivozanib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali, u għalhekk nisa li jużaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu ta' kontraċezzjoni mekkanika (ara sezzjoni 4.6).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu jkollhom it-tfal għandhom jevitaw li joħorgu tqal waqt li jkunu fuq tivozanib. Imsiehba nisa ta' pazjenti rġiel li qed jieħdu tivozanib għandhom ukoll jevitaw it-tqala. Metodi effettivi ta' kontraċezzjoni għandhom jintużaw minn pazjenti rġiel u nisa u l-imsiehba tagħhom waqt it-terapija, u għal mill-inqas xahar wara li jitlestew terapija. Għadu mhux magħruf jekk tivozanib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali u għalhekk nisa li užaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu ta' kontraċezzjoni mekkanika.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' tivozanib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Tivozanib m'għandux jingħata waqt it-tqala. Jekk tivozanib jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li qed tirċievi tivozanib, il-periklu potenzjali għall-fetu għandu jiġi spjegat lill-pazjent.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tivozanib jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem, iżda jeżisti l-potenzjal. Minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi medjati ta' tivozanib fi trabi li jerdgħu, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt li qed tiehu tivozanib.

Fertilità

Studji fl-annimali jindikaw li fertilità fl-irġiel u nisa jistgħu jkunu affettwati permezz ta' trattament b'tivozanib (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tivozanib jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ikunu kawti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni jekk iħossu astenja, għeja, u/jew sturdament waqt trattament b'tivozanib (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Dejta miġbura ta' 674 pazjent b'RCC avanzat li komplew jirċievu tivozanib terapija tagħhom fuq prova inizjali fil-ħames studji ewlenin tal-monoterapija ta' RCC ġew evalwati fil-valutazzjoni ġenerali ta' sikurezza u tollerabilità ta' tivozanib.

Ir-reazzjoni avversa serja aktar importanti hija pressjoni għolja.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ta' kwalunkwe grad jinkludi ipertensjoni (47.6%), disfonja (26.9%), għeja (25.8%) u dijarea (25.5%).

Fil-ħames studji ewlenin tal-monoterapija RCC tivozanib twaqqfet f'total ta' 20 pazjent (3%) minhabba reazzjonijiet avversi, aktar komuni minhabba pressjoni għolja (0.4%), pressjoni għolja severa persistenti (0.3%), jew infart mijokardijaku akut (0.3%). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti li jwasslu għal tnaqqis/interruzzjoni tad-doża ta' tivozanib kienu ipertensjoni (4.7%), dijarea (3.1%), għeja (1.8%).

F'pazjenti li qed jirċievu tivozanib bħala terapija inizjali, kien hemm tliet reazzjonijiet avversi b'eżitu ta' mewt; wahda kienet pressjoni għolja mhux ikkontrollata fl-istabbiliment ta' doża eċċessiva suspettata (ara sezzjoni 4.9) u tnejn kienu rrapportati sempliċement bħala mewt.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li sehhew f'pazjenti li komplew jirċievu tivozanib bħala terapija tagħhom fuq prova inizjali fil-ħames studji ewlenin tal-monoterapija RCC kienu miġbura u huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem MedDRA (SOC) u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $<1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $<1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $<1/1,000$) u mhux magħruf (ma tistax tiġi evalwata mid-data disponibbli). F'kull SOC, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-severità tagħhom.

Tabella 1: Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi (ippreżentati bl-użu ta' frekwenzi għal avvenimenti avversi ta' kull każwalità)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			Infezzjonijiet fungali Raxx pustulari		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija	Tromboċitopenja Emoglobina żdiedet		
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Ipotirojdiżmu	Ipertirojdiżmu Goitre ¹		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Anoreksja			
Disturbi psikjatriċi		Nuqqas ta' rqađ			
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Newropatija periferali ² Sturdament Disġewżja ³	Attakk iskemiku temporanju Indeboliment tal-memorja ⁴	Sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES) ⁵	
Disturbi fl-għajnejn		Indeboliment fil-viżta ⁶	Żieda fid-dmugh		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Vertigo Tinnitus	Kongestjoni fil-widnejn		
Disturbi fil-qalb		Infart mijokardijaku (akut) / iskemija ⁷ Angina pectoris Takikardja ⁸	Ilma fil-pulmun Insuffiċjenza tal-arterji koronarji Elettrokardjogramm tat-titwil fil-QT		

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghrufa
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja	Emorraġija ⁹ Tromboemboliżmu arterjali ¹⁰ Tromboemboliżmu venuż ¹¹ Pressjoni għolja persistenti ¹² Fwawar ¹³			Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea ¹⁴ Disfonija Sogħla	Epistassi Rinoreja Kongestjoni fl-imnieher			
Disturbi gastro-intestinali	Uġiġħ addominali ¹⁵ Dardir Dijarea Stomatite ¹⁶	Pankreatite ¹⁷ Disfaġja ¹⁸ Rimettar Marda ta' rifluss gastro-osofoġali Distensjoni addominali Glossite ¹⁹ Ġiġivite ²⁰ Dispepsja Stitikezza Haq xott Gass fl-istonku	Ulċera duwodenali		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-ALT / Żieda fl-AST ²¹ Żieda fil-gamma-glutamyltransferase Żieda fil-phosphatase alkaline fid-demm			

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghrufa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Sindrome tal-idejn u s-saqajn (HFS/PPE)	Ġilda titqaxxar Eritema ²² Prurite ²³ Alopeċja Raxx ²⁴ Akne ²⁵ Ġilda xotta	Urticarja Dermatite ²⁶ Iperidrosi Xeroderma		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġħ fid-dahar	Arthralġja Majalġja Uġiġħ muskuloskeletalali fis-sider	Dgħjufija muskolari		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Proteinurja Żieda fil-kreatinina fid-demmm			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Uġiġħ ²⁷ Astenja Għeja	Uġiġħ fis-sider ²⁸ Sirdat ²⁹ Deni Edima periferali	Infjammazzjoni mukożali		
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż	Żieda fl-amylase Żieda fil-lipazi Żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde biex taħdem fid-demmm			

Reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi huma ppreżentati bl-użu ta' frekwenzi għal avvenimenti avversi għal kull kawżalità.

It-termini li ġejjin ġew ikkombinati:

- Goitre inkluż goitre u goitre nodulari tossiku
- Newropatija perferali inklużi iperestesija, ipoestesija, mononewropatija, newropatija periferali, newropatija sensorjali periferali u parasteżija
- Disġewżja inkluż agewżja, disġewżja u ipogewżja
- Indeboliment tal-memorja inkluż amnesija u indeboliment tal-memorja
- Ma ġietx osservata PRES f'pazjenti kkurati b'tivozanib fil-hames studji b'monoterapija b'RCC. Pazjent wiehed ġarrab Grad 4 PRES u pressjoni għolja fl-Istudju AV-951-09-901.
- Indeboliment fil-vista inkluż akutezza tal-vista mnaqqsa, vista m'cajpra u tnaqqis fil-vista
- Infart mijokardijaku (akut) / iskemija inkluż infart mijokardijaku akut, iskemija u infart mijokardijaku
- Takikardija inkluż takikardja tas-sinus, takikardja supraventrikulari, takikardja u takikardja parossimali
- Emorraġija inkluż emorraġija adrenali, emorraġija anali, emorraġija taċ-ċerviċi tal-utru, emorraġija tal-ulċera duwodenali, fsada fil-hanek, ematemesi, emoptisi, anemija emorraġika, gastrite erożiva emorraġika, puplesija emorraġika, emorraġija fil-halq, emorraġija pulmonari u emorraġija fil-passaġġ respiratorju
- Tromboembolizmu arterjali inkluż infart mijokardijaku akut, trombożi arterjali, trombożi tal-arterja tal-ilju, puplesija iskemika, infart mijokardijaku u attakk iskemiku temporanju

- 11 Tromboemboliżmu tal-vini inkluz trombozi tal-vini fondi, emboliżmu vaskulari u emboliżmu pulmonari
- 12 Pressjoni għolja severa persistenti inkluz kriżi ipertensiva
- 13 Fwawar inkluz fwawar u fwawar tal-menopawża
- 14 Qtugħ ta' nifs inkluz qtugħ ta' nifs u qtugħ ta' nifs meta tithabat
- 15 Uġiġ addominali inkluz skonfort tal-addome, uġiġ addominali, uġiġ fil-parti t'isfel tal-addome, uġiġ fil-parti ta' fuq tal-addome u riġidità addominali
- 16 Stomatite inkluz skonfort orali, disturb orali u stomatite
- 17 Pankreatite inkluz pankreatite u pankreatite akuta
- 18 Disfagja inkluz disfagja, odinofagia u uġiġ orofaringeali
- 19 Glossite inkluz glossite u glossodinja
- 20 Ġiġivite inkluz fsada ġiġivali, disturb ġiġivali, uġiġ ġiġivali u ġiġivite
- 21 Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) / Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) inkluz żieda fl-ALT u żieda fl-AST
- 22 Eritema inkluz eritema, eritema ġeneralizzata u eritema palmari
- 23 Prurite inkluz prurite ġeneralizzata u prurite
- 24 Raxx inkluz raxx, raxx eritumatuż, raxx ġeneralizzat, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx minħabba ħakk tal-ġilda
- 25 Akne inkluz akne u dermatite akneiforma
- 26 Dermatite inkluz dermatite u dermatite bulluża
- 27 Uġiġ inkluz uġiġ fl-ghadam, uġiġ minħabba kanċer, uġiġ fil-ġenb, uġiġ fil-groin, uġiġ fil-ħalq, uġiġ, uġiġ fl-estremitàjiet u ta' tumur.
- 28 Uġiġ fis-sider inkluz uġiġ fis-sider u uġiġ fis-sider mhux kardijaku
- 29 Sirdat inkluz sirdat u ipotermja

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Pressjoni għolja

Ġiet irrappurtata pressjoni għolja bħala reazzjoni avversa f'47.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu tivozanib bħala terapija inizjali; fi 23.0%, il-pressjoni għolja kienet CTC $\geq$ Grad 3. Pressjoni għolja persistenti severa ("kriżi ipertensiva") kienet reazzjoni avversa f'1.0%, CTC Grad 3 jew oghla f'0.9%. Pazjent wiehed miet b'rizultat ta' pressjoni għolja mhux ikkontrollata fl-istabbiliment ta' doża eċċessiva suspettata.

Sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES)

PRES (magħruf wkoll bħala sindromu tal-lewkoenċefalopatija reversibbli posterjuri (RPLS)) kien ikkonfermat f'pazjent wiehed mhux RCC wara madwar 8 ġimgħat fuq tivozanib. PRES huwa disturb newroloġiku li jista' jkun ipprezentat flimkien ma' uġiġ ta' ras, attakk ta' puplesija, letargija, konfużjoni, għama u disturbi fil-vista u newroloġiċi oħrajn. Pressjoni għolja minn ħafifa għal severa tista' tkun preżenti (ara sezzjoni 4.4).

Tromboemboliżmu venuż

Ġiet irrappurtata emboliżmu pulmonari fil-pazjenti (0.7%) li rċieva tivozanib bħala terapija inizjali fil-ħames studji ewlenin tal-monoterapija ta' RCC, bil-maġġoranza CTC Grad $\geq$ 3 (ara sezzjoni 4.4). Kien irrappurtat ukoll trombozi tal-vini profondi f'żewġ pazjenti (0.3%) u kien CTC Grad $\geq$ 3 f'pazjent wiehed (0.1%) li rċieva terapija inizjali b'tivozanib.

Avvenimenti tromboemboliċi arterjali

Reazzjonijiet avversi tromboemboliċi arterjali fil-pazjenti li rċew tivozanib bħala terapija inizjali kienu puplesija iskemika (1.0%), infart mijokardijaku (0.7%), attakk iskemiku temporanju (0.7%) u infart mijokardijaku akut (0.4%), li l-maġġoranza minnhom kienu mill-inqas CTC grad 3, flimkien ma' trombozi tal-arterja tal-ilju (0.1%). Ma kien hemm l-ebda mewt minħabba reazzjonijiet avversi tromboemboliċi arterjali f'dawk li nġhataw tivozanib bħala terapija inizjali iżda infart mijokardijaku f'pazjent li rċieva t-tieni linja ta' tivozanib kellu riżultat fatali.

Insuffiċjenza kardijaka

Ġiet irrappurtata edima pulmonari f'żewġ pazjenti (0.3%) li rċew tivozanib bħala terapija inizjali fil-ħames studji ewlenin tal-monoterapija ta' RCC. Iż-żewġ avvenimenti kienu CTC Grad 3 (ara sezzjoni 4.4).

Titwil fil-QT/QTc

Ġiet irrappurtata titwil fil-QT f'żewġ pazjenti (CTC Grad 2 u grad 3) fl-istudju kardijaku ta' sigurtà ta' tivozanib, l-ebda reazzjoni ma kienet ikkunsidrata serja (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 5.1).

Ipotirojdiżmu

Ġiet irrappurtat ipotirojdiżmu bħala reazzjoni avversa f'5.6% f'pazjenti waqt terapipija inizjali u kien CTC Grad 2 jew iktar baxx fil-każijiet kollha. Kien irrappurtat bħala serju f'pazjent wiehed.

Emorragija

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi ta' emorragija fl-istudji ewlenin tal-monoterapija waqt it-trattament inizjali (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

Żewġ pazjenti rċevew doži eċċessivi ta' tivozanib matul l-istudji tal-monoterapija. Pazjent bi storja ta' pressjoni għolja ġarrab pressjoni għolja aggravata mhux ikkontrollata li kienet fatali wara li ha 3 doži ta' 1340 mikrogramma tivozanib f'jum wiehed (total 4020 mikrogramma). L-ebda reazzjoni avversa ma kienet esperjenzata mit-tieni pazjent li ha 2 doži ta' 1340 mikrogramma tivozanib f'jum wiehed (total 2680 mikrogramma).

Il-pazzjenti tad-demmi għandha tkun kkontrollata sew qabel ma jinbeda tivozanib u l-pazzjenti għandhom ikunu mmonitorjati għal pressjoni għolja waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

F'każijiet ta' doża eċċessiva suspettata, tivozanib għandu jitwaqqaf u l-pazjent mmonitorjat għal pressjoni għolja u kkurat kif meħtieġ b'terapija standard kontra l-pazzjoni għolja. M'hemm l-ebda trattament jew antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' tivozanib.

5 PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri kinasi-proteina, Kodiċi ATC: L01EK03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tivozanib jibblokka b'mod qawwi u selettiv it-tliet riċetturi tal-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptors*) u wera li jimblokka varji risponsi bijokimiċi u bijoloġiċi indotti mill-VEGF *in vitro*, inklużi fosforilazzjoni indotta mill-VEGF-ligand tat-tliet VEGFR 1, 2 u 3, u l-proliferazzjoni taċ-ċelluli endoteljali umani. Il-kinase inibit potenzjalment li jmiss huwa c-kit li huwa 8 darbiet inqas sensitiv għall-inibizzjoni minn tivozanib meta mqabbla ma' VEGFR 1, 2 u 3. VEGF huwa fattur mitogeniku potenti li għandu rwol ċentrali fl-aŋġjoġenesi u permeabilità vaskulari fit-tessuti tat-tumur. Billi jimblokka l-attivazzjoni VEGFR indotta minn VEGF, tivozanib jinibixxi l-aŋġjoġenesi u permeabilità vaskulari fit-tessuti tat-tumur, li jwassal għal inibizzjoni ta' tkabbir tat-tumur *in vivo*.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' tivozanib fit-trattament ta' RCC avanzat kien studjat fi studju kliniku randomizzat li ġej.

Dan l-istudju kliniku kkontrollat kien studju randomizzat, internazzjonali, *open-label*, multi-ċentru, ta' Fazi 3 li jqabbel tivozanib ma' sorafenib f'pazjenti b'RCC avanzat. Hames mija u sbatax (517)-il pazjent b'RCC metastatiku jew rikurrenti jew b'komponent ta' ċellula ċara kienu randomizzati (1: 1) biex jirċievu jew tivozanib 1340 mikrogramma darba kuljum fuq skeda ta' tliet ġimgħat fuq trattament segwit minn ġimgħa *off* (skeda 3/1) jew sorafenib 400 mikrogramma darbtejn kuljum. L-istudju kien jinkludi pazjenti li kienu kollha li qabel kienu għamli nefrektomija, u li kienu rċeview jew l-ebda terapija minn qabel jew mhux inqas minn terapija sistemika waħda fl-issettjar metastatiku (immunoterapija/kimoterapija); trattament minn qabel ma' VEGF jew terapija immirata lejn Mira mekkanistika ta' Rapamycin (mTOR) ma kienx permess. Kien permess li jaqsam għall-grupp tivozanib fuq Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons Fit-Tumuri Solidi (RECIST) progressjoni definita fuq sorafenib skont il-protokoll ta' studju ta' estensjoni separata.

Il-mira primarja tal-istudju kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) minn revizjoni ta' radjoloġija indipendenti mghammmda; miri sekondarji ewlenin inkludew sopravivenza totali (OS) u rata ta' rispons oġġettiv (ORR) permezz ta' revizjoni ta' radjoloġija indipendenti.

Il-popolazzjoni tal-intenzjoni li tikkura (ITT) inkludiet 517-il pazjent, 260 randomizzat b'tivozanib u 257 randomizzati b'sorafenib. Il-karatteristiċi linja bażi demografiċi u mard kienu generalment bbilancjati tajjeb bejn il-grupp ta' tivozanib u sorafenib fir-rigward ta' età (età medja 58.2 vs 58.4 snin rispettivament), sess (71.2% vs 73.5% irġiel rispettivament), razza (95.8% vs 96.9% kawkażi rispettivament), reġjun ġeografiku (88.1% vs 88.7% minn Ewropa Ċentrali/Lvant rispettivament) u t-trattament minn qabel għal RCC metastatiku (69.6% vs 70.8% li qatt ma rċeview trattament rispettivament). Għall-30% tal-pazjenti li jirċievu trattament minn qabel, it-terapija predominanti kienet b'interferon alfa bħala monoterapija li giet mogħtija lill-75 pazjenti fil-grupp tivozanib u 62 pazjent fil-grupp sorafenib.

Tivozanib wera titjib sinifikanti statistikament fil-PFS u ORR fuq sorafenib minn revizjoni ta' radjoloġija indipendenti (Tabella 2 u Figura 1).

Figura 1: Plott Kaplan Meier ta' sopravivenza mingħajr progressjoni, revizjoni radjoloġika indipendenti (ITT Popolazzjoni)

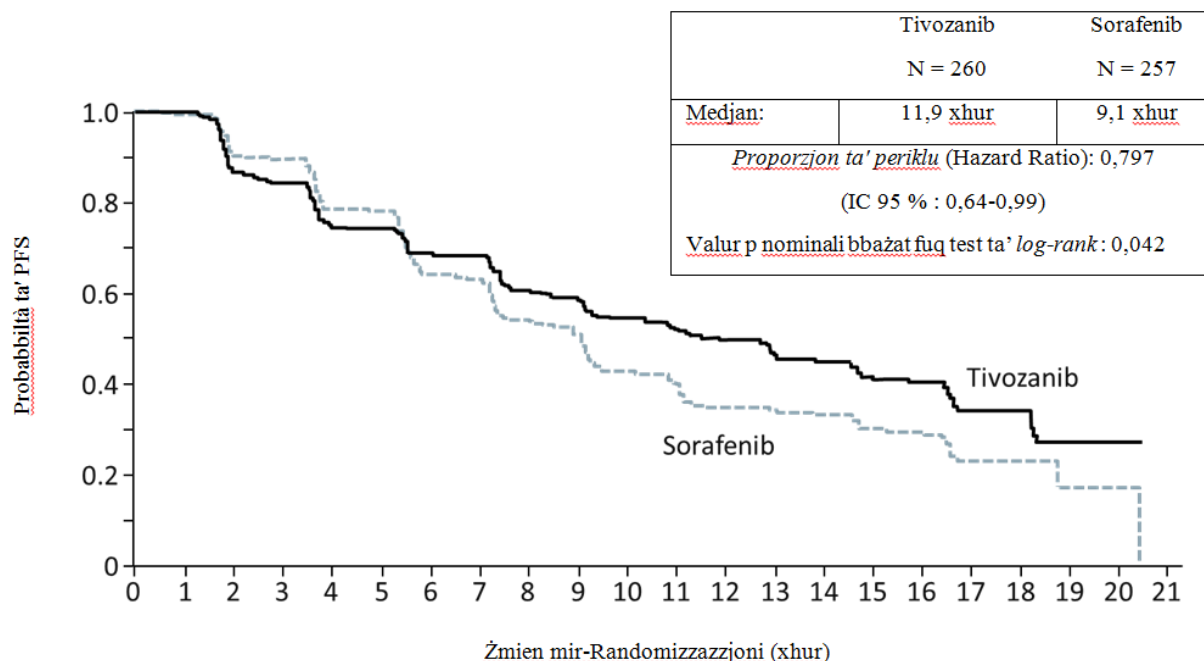


Tabella 2: Analizi effikaċja minn reviżjoni ta' radjoloġija indipendenti (ITT popolazzjoni)

	Tivozanib		Sorafenib		Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	Valur p nominali (Test ta' Log rank)
Sopravivenza ħielsa mill-progressjoni [medjan, xhur (95% CI)], popolazzjoni 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
Rata ta' rispons oġġettiv (95% CI), popolazzjoni ITT	N=260	33.1% (27.4, 39.2)	N=257	23.3% (18.3, 29.0)		0.014 ^c
Sopravivenza ħielsa mill-progressjoni, ebda trattament minn qabel għas-sottogrupp metastatiku RCC [medjan, xhur (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
Sopravivenza ħielsa mill-progressjoni, trattament minn qabel għas-sottogrupp ta' mard metastatiku RCC [medjan, xhur (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 Proporzjon ta' periklu għal grupp tivozanib vs. grupp sorafenib, ibbażata fuq mudell ta' proporzjon ta' periklu fuq Cox stratifikat. Fatturi ta' stratifikazzjoni huma numru ta' trattamenti minn qabel (0 jew 1) u numru ta' siti metastatiċi/organi nvoluti (1 jew ≥2). Jekk wiehed jassumi perikli proporzjonali, proporzjon ta' periklu anqas minn 1 jindika tnaqqis fir-rata ta' periklu favur tivozanib;

^b Valur p nominali bbażat fuq test ta' log-rank stratifikat. Fatturi ta' stratifikazzjoni huma numru ta' trattamenti minn qabel (0 jew 1) u numru ta' siti metastatiċi/organi nvoluti (1 jew ≥2);

^c Valur p nominali bbażat fuq statistika Cochran-Mantel Haenszel (CMH) stratifikata. Fatturi ta' stratifikazzjoni huma numru ta' trattamenti minn qabel (0 jew 1) u numru ta' siti metastatiċi/organi nvoluti (1 jew ≥2);

^d Proporzjon ta' periklu għall-analiżi għall-grupp ta' tivozanib vs sottogrupp grupp ta' sorafenib, ibbażata fuq mudell Cox ta' perikli proporzjonali mhux stratifikat. Jekk wiehed jassumi perikli proporzjonali, il-proporzjon ta' periklu anqas minn 1 jindika tnaqqis fir-rata ta' periklu favur tivozanib;

^e Valur p nominali għal analiżi ta' sottogrupp bbażat fuq it-test ta' log rank mhux stratifikat.

L-OS kienet mira sekondarja ewlenija fl-istudju pivotali u l-analiżi inkludiet dejta mill-pazjenti randomizzati kollha, inklużi dawk li għamlu progress b'sorafenib u qalbu biex jirċievu tivozanib bħala parti mill-istudju ta' estensjoni. Fil-popolazzjoni ITT kien hemm differenza numerika żgħira bejn iż-żewġ gruppi f'termini ta' sopravivenza globali. L-OS medjan kien 28.2 xhur (95% CI 22.5, 33.0) fil-grupp ta' tivozanib meta mqabbel ma' 30.8 xhur (95% CI 28.4, 33.3) fil-grupp ta' sorafenib (HR = 1.147, p=0.276).

Pazjenti anzjani

Fi studju kliniku kkontrollat (AV 951 09 301), li fiha 25% tal-pazjenti li rċewu tivozanib kellhom ≥ 65 sena, l-ebda differenzi globali ma kienu osservati fl-effikaċja bejn pazjenti anzjani u dawk iżgħar (ara sezzjoni 4.2).

Fl-istudji ewlenin tal-RCC xi reazzjonijiet hżiena sehhew aktar komunement fl-anzjani (ara sezzjoni 4.4).

Effetti farmakodinamiċi

Fi studju ta' sigurtà kardijaku ta' 50 pazjent b'tumuri solidi avanzati kkurati b'tivozanib ta' 1340 mikrogramma kuljum għal 21 jum, il-bidla medja mill-linja bażi fil-QTcF kienet 6.8 ms fil-21 jum tad-dożaġġ. Il-bidla massima fil-QTcF mill-linja bażi kienet 9.3 ms (90% CI: 5, 13.6), li sehhiet 2.5 sigħat wara d-dożaġġ fil-21 jum. Il-bidla b'tendenza ċentrali għal jieme kollha mkejla u madwar il-punti tal-hin kollha kien 2.2 ms. L-ebda individwu ma kellu bidla ġdida ta' > 500 ms bidla fil- QTcF; żewġ pazjenti (4%) kellhom valuri QTcF ta' > 480 ms. Suġġett wiehed (2%) kellu bidla ta'

> 60 ms mill-linja bażi fil-QTcF u 6 suġġetti (12%) kellhom bidla minn 30 ms għal 60 ms mill-linja bażi (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'tivozanib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara li tivozanib jiġhata mill-halq, il-livelli massimi fis-serum jintlaħqu wara madwar 2 sa 24 siegħa. Wara doża waħda ta' 1340 mikrogramma, il-medja C_{max} kienet 10.2 sa 25.2 ng/mL fi studji ta' u suġġetti u pazjenti b'saħħithom. Doża waħda AUC_{0-inf} għal voluntiera b'saħħithom li ngħataw doża ta' 1340 mikrogramma tivozanib kienet 1950 sa 2491 ng.hr/mL. Wara dożaġġ ta' darba kuljum ta' 1340 mikrogramma tivozanib għal 21 jew 28 jum f'pazjenti b'RCC, C_{max} kienet 67.5-94.3 ng/mL u AUC_{0-24} kien 1180 sa 1641 ng.hr/mL. L-espożizzjoni hija doża proporzjonali bejn 890 u 1340 mikrogrammi u d-doża relatata fuq medda usa' ta' 450 mg u 1790 mikrogramma. L-akkumulazzjoni fl-istat fiss huwa madwar 6 għal 7 darbiet l-espożizzjoni osservata fil-livelli ta' doża waħda. L-approvazzjoni hija simili bejn dożaġġ akut u kroniku li ma tindika l-ebda tibdil dipendenti taż-żmien fil-PK.

Meta tivozanib kien evalwat fi studju fuq l-effett tal-ikel b'suġġetti b'saħħithom, ikla b'haġna xaham naqqas il-konċentrazzjonijiet fil-livelli massimi tas-serum (C_{max}) bi 23.4% meta mqabbla mal-istat sajjem. Ma kien hemm l-ebda effett tal-ikel fuq il-esponiment globali (AUC). Ibbażat fuq din l-informazzjoni, tivozanib jista' jiġi ddożat bi jew mingħajr l-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Studji marbuta ma' proteina *in vitro* wrew li tivozanib huwa > 99% marbut mal-proteini tal-plażma. Ma kienet osservata l-ebda dipendenza fil-konċentrazzjoni tal-irbit mal-proteina fil-plażma fuq medda ta' 0.1-5 μ mol/l ta' tivozanib. L-albumina hija l-komponent ta' tivozanib ewlieni li jorbot fil-plażma uman. Studji *in vitro* wrew li tivozanib la huwa sottostrat u lanqas inibitur tal-pompa ta' effluss multidrogali, P-glikoproteina. Studji *in vitro* jissuġġerixxu li tivozanib huwa inibitur ta' BCRP intestinali.

Bijotrasformazzjoni

Studji tal-metabolizmu *in vitro* wrew li CYP3A4 u CYP1A1 huma kapaċi li jimmetabolizzaw tivozanib. Tivozanib mhux mibdul huwa l-aktar forma tal-molekula li jiċċirkola, u ma kienx hemm metaboliti maġġuri misjuba fis-serum fl-esponiment daqs jew akbar minn 10% tal-esponiment totali radjuattività. Peress li CYP1A1 huwa espress primarjament f'tessuti ekstraepatiċi bħall-pulmun u musrana, kien ikkunsidrat bħala mhux probabbli li din l-isoforma tkun involuta b'mod estensiv fil-metabolizmu epatiku.

Studji *in vitro* wrew li l-metaboliti ta' tivozanib jistgħu jgħaddu minn bijotrasformazzjoni medjata UGT permezz tas-sistemi UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, u UGT1A10. N-glukoronidazzjoni diretta ta' tivozanib kienet sistema minuri tal-metabolizmu *in vitro*.

Eliminazzjoni

Wara dożaġġ kroniku ta' tivozanib f'pazjenti b'RCC għal 21 jum segwit minn sebat ijiem mingħajr ma jingħata tivozanib, tivozanib C_{min} huwa madwar 16.0-30.9 ng/mL. Fi studji li evalwaw il-fażi ta' eliminazzjoni terminali, tivozanib kellu medja ta' $t_{1/2}$ ta' 4.5 sa 5.1 jiem. Wara doża waħda ta' doża orali ta' [14 C] tivozanib, madwar 79% tar-radjuattività kienet irkuprata fl-ippurgar u madwar 12% instab fl-awrina bħala metaboliti. Ma kienx hemm tivozanib mhux mibdul fl-awrina li jindika li tivozanib ma jkunx soġġett għal eskrezzjoni renali. [14 C] Tivozanib kien il-materjal predominanti relatata mal-mediċina fl-ippurgar. Ma kienx hemm metaboliti li fihom [14 C] preżenti fl-ippurgar ta' aktar minn 10% tad-doża.

Polulazzjonijiet speċjali

Età, sess u razza

Ibbażat fuq l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, m'hemmx effetti rilevanti klinikament ta' età, sess jew razza fuq il-farmakokinetika ta' tivozanib.

Indeboliment tal-fwied

Riżultati minn studju ta' doża waħda biex jevalwa l-farmakokinetika, is-sigurtà u t-tollerabilità ta' tivozanib f'suġġetti b'indeboliment epatiku juru li madwar il-perjodu tal-kejl kollu, tivozanib kien eliminat aktar bil-mod f'suġġetti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B) jew sever (Child-Pugh Klassi C). L-espożizzjoni ta' tivozanib żdiedet f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever ($AUC_{0-\infty}$ b'4.0 darbiet) u f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat ($AUC_{0-\infty}$ b'2.6 darbiet). Ma kienx osservat l-ebda żieda sinifikanti fl-espożizzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) ($AUC_{0-\infty}$ b'1.2 darbiet). Tivozanib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat u d-doża mnaqqsa għal kapsula waħda ta' 1340 mikrogramma kull jumejn. Tivozanib m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

Studji kliniċi b'tivozanib saru f'pazjenti b'RCC b'konċentrazzjoni ta' kreatinina fis-serum $\leq$ darbtejn mill-limitu oġġla tan-normal, inklużi dawk li setgħu kellhom nefrektomija minn qabel. Għalkemm l-impatt ta' aktar indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi fuq id-dispożizzjoni ġenerali ta' tivozanib mhux magħruf, studju kliniku wera li l-ebda tivozanib mhux mibdul ma jitneħħa fl-awrina jindika li tivozanib ma jkunx soġġett għal eliminazzjoni renali. Skont l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-espożizzjoni ta' tivozanib, l-ebda aġġustament fid-doża m'hu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat. Esperjenza b'użu ta' tivozanib f'pazjenti b'indeboliment renali sever huwa limitat u l-kawtela hija rrakkomandata.

CYP u UGT studji in vitro

Studji *in vitro* b'tivozanib jindikaw li mhuwiex induttur tal-enzima CYP. Studji *in vitro* li saru fuq mikrosomi tal-fwied uman u epatoċiti li jevalwaw l-attività ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP3A4 ssuġġeriet li tivozanib huwa inibitur dgħajfef ta' CYP2B6 u CYP2C8. Ibbażat fuq l- IC_{50} *in vitro* u *in vivo* C_{max} mhux marbut, tivozanib kien improbabbli li jinteragixxi b'mod klinikament rilevanti ma' sustanzi attivi li huma metabolizzati minn dawn is-sistemi ta' enzimi.

Studji mwettqa *in vitro* wrew li tivozanib mhuwiex inibitur potenti ta' attivitajiet metabolici UGT (UDP glukuronosiltransferase) u interazzjonijiet klinikament rilevanti tad-droga mhux probabbli ma' prodotti mediċinali metabolizzati minn dawn is-sistemi.

Trasportatur fi studji in vitro

Studji *in vitro* wrew li tivozanib mhuwiex la sottostrat u lanqas inibitur tal-proteini trasportaturi MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 u BSEP. Barra minn hekk, tivozanib ma kienx inibitur *in vitro* ta' OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 u MATE2-K jew substrat ta' MRP2 u BCRP. Tivozanib jinibixxi l-proteina trasportatur BCRP *in vitro*, f'konċentrazzjonijiet li jistgħu jirrestringu l-effett lil attività BCRP intestinali *in vivo*.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji kliniċi, iżda deħru f'animali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kif spjegat:

Fi studji ta' tossiċità minn doži ripetuti fil-firien, anormalitajiet kienu nnotati fl-inċiżuri (snien fragli irqiq, telf tas-snien, malokkluzjoniet) b'doži madwar żewġ darbiet aktar mid-doża ekwivalenti umana kkalkulata u ipertrofija tas-saffi tal-iżvilupp kienet osservata f'doži ta' madwar 0.7-7 darbiet akbar mid-doża ekwivalenti tal-bniedem kkalkulata. Tivozanib wera' li jikkawża ipertrofija tas-saffi tal-iżvilupp, nuqqas ta' corpora lutea attiva, u nuqqas ta' follikuli li jkunu qed jimmaturaw f'xadini

ċinomialgi f'livelli ta' doża li produċew espożizzjonijiet ekwivalenti għal dawk li dehru fid-doża klinika rakkomandata.

Riproduzzjoni, mutaġenesi, indeboliment fil-fertilità

Tivozanib jista' jgħarrab ħsara fil-fertilità tal-bniedem. Fi studji mhux kliniċi li jevalwaw parametri ta' tghammir u fertilità fil-firien maskili, doži > 2 darbjet oġhla mid-doża klinika rakkomandata, iproduċew epididimis miżjuda u piżijiet tat-testikoli assoċjati ma' infertilità. Żieda fil-piżijiet testikoli kienu osservati f'doża 7 darbjet oġhla mid-doża klinika rakkomandata. Fil-firien nisa, żieda fil-feti mhux vijabbli gie mnotat f'doża ta' 0.7 darbjet id-doża klinika rakkomandata, filwaqt li livelli tad-doża $\geq$ darbtejn id-doża klinika rakkomandata pproduċiet infertilità.

Tivozanib wera' li huwa teratoġeniku, embrijotossiku u fetutossiku fil-firien tqal f'livelli ta' doži 5 darbjet inqas mid-doża klinika rakkomandata (ibbażati fuq bniedem ta' 60 kg). Studji fil-fniek tqal ma wrew l-ebda effett fuq is-saħħa materna jew l-iżvilupp fetali tal-embriju f'doži ta' madwar 0.6 darbjet l-espożizzjoni tal-bniedem fid-doża rakkomandata.

Karċinoġenesi

Studji dwar il-karċinoġeniċità ma sarux b'tivozanib.

6 TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Fotivda 890 mikrogramma kapsuli iebsin

Kontenut tal-kapsula

Mannitol

Stearat tal-manjeżju

Qoxra tal-kapsula

Gelatina

Diossidu tat-titanju (E171)

Indigo carmine (E132)

Ossidu tal-ħadid isfar (E172)

Linka tal-istampar (isfar)

Shellac

Propylene glycol

Strong ammonia solution

Diossidu tat-titanju (E171)

Tartrazine aluminium lake (E102)

Linka tal-istampar (blu)

Shellac

Propylene glycol

Soluzzjoni qawwija tal-ammonja

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Fotivda 1340 mikrogramma kapsuli iebsin

Kontenut tal-kapsula

Mannitol

Stearat tal-manjeżju

Qoxra tal-kapsula
Ġelatina
Diossidu tat-titanju (E171)
Ossidu tal-ħadid isfar (E172)

Linka tal-istampar (blu)
Shellac
Propylene glycol
Soluzzjoni qawwija tal-ammonja
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun HDPE abjad b'tapp rezistenti għat-tfal li fihom 21 kapsula iebsa.
Kull pakkett fih flixxun wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7 DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8 NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Fotivda 890 mikrogramma kapsuli iebsin
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 mikrogramma kapsuli iebsin
EU/1/17/1215/002

9 DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24/08/2017
Data tal-aħħar tiġdid: 15/07/2022

10 DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI ATTIVAI U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U
L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR
U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali u ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fotivda 890 mikrogramma kapsuli iebsin
tivozanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha monoidrat idrokloridu tivozanib ekwivalenti għal 890 mikrogramma.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih tartrazine. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1215/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Fotivda 890 mikrogramma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fotivda 890 mikrogramma kapsuli iebsin
tivozanib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Kull kapsula iebsa fiha monoidrat idrokloridu tivozanib ekwivalenti għal 890 mikrogramma.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih tartrazina. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fotivda 1340 mikrogramma kapsuli iebsin
tivozanib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Kull kapsula iebsa fiha monoidrat idrokloridu tivozanib ekwivalenti għal 1340 mikrogramma.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1215/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Fotivda 1340 mikrogramma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fotivda 1340 mikrogramma kapsuli iebsin
tivozanib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Kull kapsula iebsa fiha monoidrat idrokloridu tivozanib ekwivalenti għal 1340 mikrogramma.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Fotivda 890 mikrogramma kapsuli iebsin
Fotivda 1340 mikrogramma kapsuli iebsin
tivozanib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Fotivda u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Fotivda
3. Kif għandek tiehu Fotivda
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Fotivda
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Fotivda u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva Fotivda hi tivozanib, li huwa inibitur tal-proteina kinase. Tivozanib inaqqs il-provvista tad-demem lill-kanċer, li jnaqqas il-veloċità tat-tkabbir u t-tixrid taċ-ċelluli tal-kanċer. Huwa jaħdem billi jimblokka l-azzjoni tal-proteina msejha Fattur tat-Tkabbir tal-Endotelju Vaskulari (VEGF). L-imblukkar tal-azzjoni tal-VEGF jipprevjeni l-formazzjoni ta' vini tad-demem ġodda.

Fotivda jintuża biex jikkura adulti bil-kanċer tal-kliewi avanzat. Huwa jintuża meta trattamenti oħra bħal interferon-alfa jew interleukin-2 ikunu ma jkunux użati jew ma jkunux għenu biex twaqqaf il-marda tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Fotivda

Tiħux Fotivda:

- Jekk inti allergiku/a għal tivozanib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6);
- Jekk qed tiehu St. John 's Wort (magħruf ukoll bħala Hypericum perforatum, rimedju erbali użat għall-kura ta' depressjoni u ansjetà).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Fotivda:

- jekk għandek **pressjoni għolja tad-demem**.
Fotivda jista' jgħolli l-pressjoni tad-demem tiegħek. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-pressjoni tad-demem tiegħek regolarment u, jekk ikun għoli wisq, jista' jagħtik medicina biex ibaxxiha, jew inaqqs id-doża tiegħek ta' Fotivda. Madankollu, jekk il-pressjoni tad-demem tiegħek tibqa' għolja wisq, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li tinterrompi jew twaqqaf it-trattament b'Fotivda. Jekk inti diġà qed tiehu medicina biex tikkura pressjoni għolja tad-demem, u t-tabib tiegħek inaqqs id-doża ta' Fotivda jew jinterrompi jew iwaqqaf it-trattament, inti ser tiġi ċċekkjata regolarment għal pressjoni tad-demem baxxa.

- jekk għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.
- jekk kellek problemi b' **emboli tad-demm**.
Trattament b'Fotivda jista' jgħajjem ir-riskju li tiżviluppa embolu tad-demm (trombus) fil-vini tad-demm tiegħek li jistgħu jinfagħġu u jiġu ttrasportati fiċ-ċirkolazzjoni tad-demm biex jimblokka vina tad-demm oħra.
Għid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek waħda minn dawn li ġejjin:
 - embolu tad-demm fil-pulmuni tiegħek (b'soghla, uġiġ fis-sider, qtugħ ta' nifs f'daqqa jew sogħla bid-demm)
 - embolu tad-demm f'saqajk jew idejk, l-għajnejn, jew il-moħħ (b'uġiġ jew nefha f'idejk jew saqajk, vista mnaqqsa, jew bidliet fl-istat mentali tiegħek)
 - puplesija, jew sinjali u sintomi ta' puplesija ħafifa (attakk iskemiku temporanju)
 - attakk tal-qalb
 - pressjoni għolja tad-demm
 - dijabete
 - kirurġija maġġuri
 - korrimenti multipli bħal għadam miksura u ħsara lill-organi interni
 - inabbiltà li tiċċaqtaq għal perjodu twil
 - insuffiċjenza tal-qalb li jista' jikkawża qtugħ ta' nifs jew nefha fl-għaksa
 - inabbiltà li tiehu n-nifs, kulur blu fuq il-ġilda tiegħek, ponot ta' swaba tiegħek jew xufftejk, thossok bla sabar, ansjetà, konfużjoni, bidla fis-sensi jew sens ta' għarfien, rapidu, teħid tan-nifs b'mod rapidu u dgħajjef, qalb tħabbat tgħaġġel jew għaraq eċċessiv.
- jekk tbat i u batejt minn xi wieħed minn dawn is-sintomi jew qed tiġi kkurat għal insuffiċjenza tal-qalb:
 - Qtugħ ta' nifs (dispneja) meta teżercita lilek innifsek jew meta timtedd
 - Thossok dgħajjef u għajjen
 - Nefha (edima) f'riġlejk, għekiesi u s-saqajn
 - Abilità li tagħmel eżerċizzju mnaqqsa
 - Soghla persistenti jew tħarhir bi mħat abjad jew roża imnaqqax bid-demm
 Is-sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb ser tkun immonitorjata waqt li qed tiehu l-medicina tiegħek. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek ta' Fotivda, jew jinterrompi jew jwaqqaf dan it-trattament.
- Jekk qed tiġi kkurat għal **rata u ritmu anormali ta' tahbit tal-qalb (arritmija)**. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-effett ta' Fotivda fuq il-qalb tiegħek billi jirreġistra l-attività elettrika tal-qalb tiegħek (elettrokardjogramm) jew billi jkejjel il-livelli tal-kalcju, tal-manjeżju u tal-potassju fid-demm tiegħek waqt il-kura tiegħek.
- jekk għandek **problemi bil-fwied tiegħek**.
It-tabib tiegħek ser jimmonitorja regolarment kemm kemm il-fwied tiegħek ikun qed jaħdem sew qabel u waqt it-trattament b'Fotivda, u jekk ikun meħtieġ jista' jkun hemm bżonn li jnaqqas kemm ta' spiss tiehu Fotivda (eż ma' testijiet tad-demm).
- jekk għandek **problemi bil-glandola tat-tirojde tiegħek jew tuża medicini għall-kura ta' mard tat-tirojde**.
It-trattament b'Fotivda jista' jikkawża l-glandola tat-tirojde tiegħek taħdem inqas tajjeb mis-soltu. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja regolarment kemm il-glandola tat-tirojde tiegħek qed taħdem sew qabel u waqt it-trattament b'Fotivda (eż ma' testijiet tad-demm).

Kellem lit-tabib tieghek, lill-ispizjar jew lill-infermier waqt li qed tiehu Fotivda:

- jekk ikollok **qtugh ta' nifs jew nefha fl-ghaksa**.
Għid lit-tabib tieghek minnufih għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb.
It-tabib tieghek ser jimmonitorja dan, u skont il-gravità jista' jnaqqas id-doża tieghek ta' Fotivda, jew jinterrompi jew iwaqqaf it-trattament b' Fotivda.
- jekk kellek **problemi bil-fsada**.
It-trattament b' Fotivda jista' jżid ir-riskju ta' fsada. Jekk ikollok problemi ta' fsada (b' istonku minfuħ u uġiġh fl-istonku (addome), rimettar tad-demem, soġħla bit-demem, ippurgar iswed, demm fl-awrina tieghek, uġiġh ta' ras jew bidliet fl-istat mentali tieghek), għid lit-tabib tieghek minnufih. It-trattament b' Fotivda jista' jitwaqqaf temporanjament jekk ikun hemm bżonn.
- jekk it-testijiet tal-laboratorju juru li hemm **proteina fl-awrina tieghek**.
It-tabib tieghek ser jimmonitorja dan fil-bidu u waqt it-trattament tieghek. Skont ir-riżultati, it-tabib tieghek jista' jnaqqas id-doża tieghek ta' Fotivda, jew jinterrompi jew iwaqqaf dan it-trattament.
- jekk tbat minn marda tal-moħħ, imsejha **sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES)**.
Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok sintomi bħal uġiġh ta' ras, attakk ta' puplesija (epilessija), nuqqas ta' enerġija, konfużjoni, għama jew disturbji oħra fil-vista u newroloġiċi bħal dghjufija fi driegħ jew riġel. Jekk PRES ikun dijanjostikat, it-tabib tieghek ser jwaqqaf il-trattament b' Fotivda.
- jekk **il-ġilda fuq il-pali ta' idejk u l-qieġh ta' saqajk** jsiru xotti, maqsuma, trabbi l-qoxra jew titqaxxar, jew tinħass nigġieža jew tnefnem.
Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni msejha reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn.
It-tabib tieghek ser jikkura l-kundizzjoni u, skont il-gravità, it-tabib jista' jnaqqas id-doża tieghek ta' Fotivda, jew jinterrompi jew iwaqqaf dan it-trattament.
- jekk għandek sintomi ta' **perforazzjoni gastrointestinali jew formazzjoni ta' fistula** (l-iżviluppar ta' toqba fl-istonku jew fil-musrana jew fil-passaġġi anormali li jiffurmaw bejn partijiet tal-musrana) bħal uġiġh qawwi fl-istonku, sirdat, deni, dardir, rimettar jew ostruzzjoni fl-imsaren bl-uġiġh, dijarea jew fsada rettali.
It-tabib tieghek ser jimmonitorja regolarment għal dawn is-sintomi waqt it-trattament tieghek b' Fotivda.
- jekk għandek bżonn tagħmel **operazzjoni jew forma oħra ta' kirurġija**.
It-tabib tieghek jista' jirrakkomanda li temporanjament tieqaf tiehu Fotivda jekk ser tagħmel operazzjoni jew kirurġija, peress li jista' jaffettwa l-fejtan tal-feriti.

Tfal u adolexxenti

M'għandekx tagħti Fotivda lil tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena. Din il-medicina ma gietx studjata fi tfal u adolexxenti.

Mediċini oħra u Fotivda

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini erbali u mediċini oħra li tkun xtrajt mingħajr riċetta.

Fotivda jista' jaħdem inqas tajjeb meta jittiehed ma' xi mediċini. Għid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin; huma jistgħu jiddeċiedu li jbiddu l-medikazzjoni tieghek:

- dexamethasone (kortikosteroid li jnaqqas infjammazzjoni u jittratta disturbji tas-sistema immunitarja);
- rosuvastatin (medicina użata biex tgħinek tnaqqas il-livelli tal-kolesterol fid-demem tieghek);

- phenobarbital, phenytoin, carbamazepine (użati biex jikkuraw l-epilessija);
- nafcillin, rifampicin, rifabutin, rifapentin (antibijotiċi);
- St. John 's Wort (magħruf ukoll bħala *Hypericum perforatum*, rimedju erbali użat għall-kura ta' depressjoni u ansjetà) minhabba li dan ir-rimedju ta' hxejjex m'għandux jintuża fl-istess hin ma' Fotivda.

Tqala, treddigh u fertilità

- **M'għandekx tiehu Fotivda jekk inti tqila.** Għid lit-tabib tiegħek li ser jiddiskuti miegħek ir-riskji tat-tehid ta' Fotivda għalik u għal uliedek.
- Kemm inti u s-sieheb tiegħek għandkom **tużaw kontraċezzjoni effettiva.** Jekk inti jew is-sieheb tiegħek qed tiehdu kontraċettivi ormonali (il-pillola, impjant jew roqgħa) **għandek tuża metodu ta' kontraċezzjoni addizzjonali** matul it-trattament u għal xahar iehor wara li jintemm it-trattament.
- **M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'Fotivda,** peress li mhux magħruf jekk is-sustanza attiva f'Fotivda tghaddix għalib tas-sider. Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti diġà tredda '.
- Kellem lit-tabib tiegħek meta tippjana tarbija, peress li Fotivda jista' jaffettwa **l-fertilità** tal-irgħiel u n-nisa.

Sewqan u thaddim ta' magni

Fotivda jista' jkollha effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Evitaw li ssuqu jew tużaw magni jekk thossok dgħajjef, għajjen, jew sturdut. Ara wkoll it-Taqsima 4 "Effetti sekondarji possibbli".

Fotivda fi tartrazine (E102)

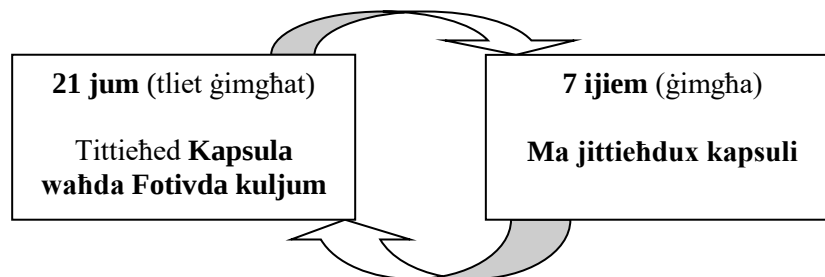
Il-linka tal-istampar użata fuq il-kapsula Fotivda 890 mikrogramma fiha tartrazine (E102), li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif għandek tiehu Fotivda

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata

Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda Fotivda 1340 mikrogrammi, li tittiehed darba kuljum għal 21 jum (3 ġimgħat), segwita minn perjodu ta' 7 ijiem (ġimgħa) meta ma jittiehdux kapsuli. Din l-iskeda hija ripetuta f'ċikli ta' 4 ġimgħat.



It-tabib tiegħek ser jeżaminak regolarment, u normalment ser tkompli tiehu Fotivda sakemm qed taħdem, u ma ssofrax effetti sekondarji inaċċettabbli.

Doża mnaqqsa

Fil-każ li jkollok effetti sekondarji severi, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jinterrompi t-terapija b'Fotivda u/jew ibaxxu id-doża biex:

Kapsula wieħed Fotivda 890 mikrogrammi, meħuda darba kuljum għal 21 jum (3 ġimgħat), segwita minn perjodu ta' sebat ijiem (ġimgħa) meta ma jittieħdux kapsuli.

Din l-iskeda hija ripetuta f'ċikli ta' 4 ġimgħat.

Problemi fil-fwied

Jekk għandek **problemi tal-fwied**, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas kemm ta' spiss tieħu d-doża tiegħek għal kull jumejn (jiġifieri kapsula waħda 1340 mikrogramma kull jumejn).

Tehid mal-ikel u x-xorb

Fotivda għandu jittieħed ma' tazza ilma u jista' jittieħed kemm ma' jew mingħajr ikel. Ibla l-kapsula shiħa. M'għandekx tomgħod, tholl u tiftaħ il-kapsula qabel tibra.

Jekk tieħu Fotivda aktar milli suppost

Għid minnufih lit-tabib tiegħek jekk ħadt aktar mid-doża preskritta tiegħek ta' kapsula waħda kuljum. L-itteħid ta' aktar Fotivda milli suppost jagħmel l-effetti sekondarji aktar probabbli jew aktar severi, speċjalment il-pressjoni għolja tad-demmi. Fittex **għajjnuna medika minnufih** jekk iġġarrab konfużjoni, bidliet fl-istat mentali tiegħek jew uġiġħ ta' ras. Dawn huma kollha sintomi ta' pressjoni għolja tad-demmi.

Jekk tinsa tieħu Fotivda

Jekk insejt tieħu kapsula, **tieħux** kapsula li tissostitwixxi dik li nsejt tieħu. Kompli bid-doża li jmiss fil-hin normali.

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull kapsula li tkun insejt tieħu.

Jekk tirremetti wara li tieħu Fotivda, **tieħux** kapsula li tissostitwixxi dik li nsejt tieħu. Kompli bid-doża li jmiss fil-hin normali.

Jekk tieqaf tieħu Fotivda

Tieqafx tieħu din il-medicina sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek. Jekk tieqaf tieħu l-kapsuli l-kundizzjoni tiegħek tista' tmur għall-aġar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Pressjoni tad-demmi għolja hija l-aktar effett sekondarju sekondarju u komuni ħafna (ara wkoll f'sezzjoni 2 "*Twissijiet u prekawzjonijiet*").

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk taħseb li għandek **pressjoni għolja tad-demmi**. Sintomi jinkludu uġiġħ ta' ras severa, vista mċajpra, qtugħ ta' nifs, bidliet fl-istat mentali tiegħek, bħal thossok anzjuż, konfuż jew diżorjentat

It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-pressjoni tad-demmi tiegħek regolarment matul it-trattament b'Fotivda. Jekk tiżviluppa pressjoni għolja tad-demmi, it-tabib tiegħek jista' jordnalek medicina biex tikkura pressjoni tad-demmi għolja, inaqqaslek id-doża tiegħek ta' Fotivda, jew iwaqqaf it-trattament tiegħek bl-Fotivda.

Effetti sekundarji ohra

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Diffikultà biex titkellem
- Dijarrea
- Telf ta' aptit; telf ta' piż
- Uġiġħ ta' ras
- Diffikultà biex tiehu nifs; qtugħ ta' nifs waqt l-eżerċizzju; sogħla
- Gheja; dgħjufija mhux tas-soltu; uġiġħ (inkluz fil-ħalq, għadam, estremitajiet, ġenb tal-ġisem, groin, tumor)
- Infjammazzjoni tal-ħalq; uġiġħ ħafif fil-ħalq jew skumdità; thossok ma tiflahx; uġiġħ, skonfort u tagħfis fl-istonku; iħossok ħazin; indigestjoni; stitikezza; ħalq xott
- Sindromu tal-idejn u s-saqajn bi ħmura tal-ġilda, nefha, tnemnim u tqaxxir tal-ġilda fuq pali u l-qiegħ
- Uġiġħ tad-dahar
- Gheja u nuqqas ta' enerġija

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni)

- Glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed li tista' tikkawża sintomi bħal gheja, letargija, dgħjufija fil-muskoli, nuqqas fir-rata ta' taħbit tal-qalb, zieda fil-piż
- Inabilità biex torqod
- Ħsara fin-nervituri inkluz tnemnim, tingiż, ġilda sensitiva jew tnemnim u dgħjufija fil-dirgħajn u riġlejn
- Problemi tal-vista li jinkludu vista mċajpra
- Taħbit tal-qalb mgħaġġel; tagħfis fis-sider; attakk tal-qalb/fluss tad-demm imnaqqas lill-qalb; embolu tad-demm f'arterja (arterji jew vini tad-demm)
- Emboli tad-demm fil-pulmun. Sintomi jinkludu sogħla, uġiġħ fis-sider, qtugħ f'daqqa ta' nifs jew sogħla bid-demm
- Embolu tad-demm f'vina fonda bħal fir-riġlejn
- Pressjoni tad-demm għolja ħafna li twassal għal puplesija; ħmura tal-ġilda
- Fsada fl-imnieher; imnieher iqattar; imnieher imblukkat
- Gass; ħruq ta' stonku; diffikultà u uġiġħ biex tibra'; uġiġħ fil-grizmejn; stonku minfuħ; nefha u uġiġħ fl-ilsien; uġiġħ fil-ħanek u infjammati u/jew fsada fil-ħanek
- Bidliet fit-togħma jew telf ta' togħma
- Sturdament; tisfir fil-widnejn; sturdament u sensazzjoni ta' dawran b'heffa kbira (vertigo)
- Fsada, eż fil-moħħ, mill-ħalq, ħanek, pulmuni, fl-istonku, ulċeri fl-imsaren, genitali femminili, anus, glandola adrenali
- Sogħla bid-demm; rimettar bid-demm
- Sfurija u gheja minn fsada eċċessiva
- Ħass ħazin; indigestjoni; stitikezza; ħalq niexef
- Ġilda bil-ħakk; raxx; ; raxx; ħakk tal-ġisem; tqaxxir tal-ġilda; ġilda xotta; telf ta' xagħar; ħmura tal-ġilda inkluz fl-idejn u l-ġisem; akne
- Deni; uġiġħ fis-sider; nefha tas-saqajn u r-riġlejn; sirdat u temperatura baxxa tal-ġisem
- Uġiġħ fil-ġogi; uġiġħ fil-muskoli
- Zieda fl-ammont ta' proteini fl-awrina
- Riżultati anormali tat-testijiet tad-demm tal-fwied, frixa, il-kilwa u t-tirojde; telf ta' piż
- Infjammazzjoni tal-frixa li tikkawża wġiġħ qawwi fl-istonku li jista' jinfirex għal dahrek

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna)

- Raxx bil-materja; infezzjonijiet fungali
- Tbengil faċilment, fsada fil-ġilda
- Glandola tat-tirojde attiva żżejjed (li jista' jikkawża sintomi bħal zieda fl-aptit, telf ta' piż, intolleranza għas-shana, zieda fl-għaraq, rogħda, rata tal-qalb mgħaġġla); glandola tat-tirojde mkabbra
- Zieda fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demm

- Telf tal-memorja
- Fluss tad-demmm imnaqqas temporanjament lill-moħħ
- Ġhajnejn idemmghu
- Widnejn ibblukkat. Nuqqas ta' fluss tad-demmm permezz tal-vini tad-demmm tal-qalb
- Nuqqas ta' fluss tad-demmm fl-arterji u l-vini tal-qalb
- Ulċera peptika fl-imsaren iż-żgħar
- Ġilda ħamra, minfuħa u muġuġha; infafet tal-ġilda; ġharaq eċċessiv; urtikarja
- Dgħjufija fil-muskoli
- Nefħa jew irritazzjoni tal-membrani mukużi
- Elektrokardjogram anormali (ECG), taħbit tal-qalb mgħaġġel u/jew irregolari
- Insuffiċjenza tal-qalb. Sintomi jinkludu qtugħ ta' nifs jew nefħa fl-ġhaksa. Nefħa fil-pulmuni kkawżata minn akkumulazzjoni tal-fluwidu.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 persuna)

- Sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES). Sintomi jinkludu uġiġħ ta' ras, attakk ta' puplesija, nuqqas ta' enerġija, konfużjoni, ġhama jew disturb fil-vista u newroloġiċi oħra

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen X

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Fotivda

Fotivda 890 microgram hard capsules

Is-sustanza attiva hi tivozanib. Kull kapsula fiha monoidrat idrokloridu tivozanib ekwivalenti għal 890 mikrogramma ta' tivozanib.

Is-sustanzi l-oħra huma:

- *Kontrenut tal-kapsula*: mannitol, stearat tal-manjesju.
- *Qoxra tal-kapsula*: ġelatina, diossidu tat-titanju (E171), indigo carmine (E132), ossidu tal-ħadid isfar (E172).
- *Linka tal-istampar, isfar*: shellac, glikol tal-propylene, soluzzjoni qawwija tal-ammonju, diossidu tat-titanju (E171), tartrazine aluminium lake (E102). (Ara Sezzjoni 2 "Fotivda fih tartrazine (E102)")

- *Linka tal-istampar, blu:* shellac, glikol tal-propylene, soluzzjoni qawwija tal-ammonju, indigo carmine aluminium lake (E132).

Fotivda 1340 mikrogramma kapsuli iebsin

Is-sustanza attiva hi tivozanib. Kull kapsula fiha monoidrat idrokloridu tivozanib ekwivalenti għal 1340 mikrogramma ta' tivozanib.

Is-sustanzi l-oħra huma:

- *Kontrenut tal-kapsula:* mannitol, stearat tal-manjesju.
- *Qoxra tal-kapsula:* ġelatina, diossidu tat-titanju (E171), ossidu tal-ħadid isfar (E172).
- *Linka tal-istampar, blu:* shellac, glikol tal-propylene, soluzzjoni qawwija tal-ammonju, indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Fotivda u l-kontenut tal-pakkett

Fotivda 890 mikrogramma kapsuli iebsin għandhom tapp opak blu skur u korp opak isfar jgħajjat, stampat b'“TIVZ” b'linka safra fuq it-tapp u b'“LD” fuq il-korp b'linka blu skura.

Fotivda 1340 mikrogramma kapsuli iebsin għandhom tapp opak isfar jgħajjat u korp opak isfar jgħajjat, stampat b'“TIVZ” b'linka blu skura fuq it-tapp u b'“SD” fuq il-korp b'linka blu skura.

Fotivda 890 mikrogramma u Fotivda 1340 mikrogramma huma disponibbli bħala pakketti ta' 21 kapsuli fi flieken HDPE b'tapp rezistenti għat-tfal.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Recordati Netherlands B.V.

Beechavenue 54,

1119PW Schiphol-Rijk

L-Olanda

Il-Manifattur

ALMAC PHARMA SERVICES (IRELAND) LIMITED

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.