

PRÍLOHA 1

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fotivda 890 mikrogramov tvrdé kapsuly
Fotivda 1 340 mikrogramov tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Fotivda 890 mikrogramov tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát tivozaníbiu-chloridu, čo zodpovedá 890 mikrogramom tivozaníbu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje stopové množstvá tartrazínu (E102) (8 – 12 % zloženia žltého tlačiarenskeho farbiva) (pozri časť 4.4).

Fotivda 1 340 mikrogramov tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát tivozaníbiu-chloridu, čo zodpovedá 1 340 mikrogramom tivozaníbu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Fotivda 890 mikrogramov tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula s tmavo modrým nepriehľadným viečkom a jasnožltým nepriehľadným telom, potlačená „TIVZ“ so žltým atramentom na viečku a „LD“ s tmavomodrým atramentom na tele.

Fotivda 1 340 mikrogramov tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula s jasne žltým nepriehľadným viečkom a jasnožltým nepriehľadným telom, potlačená „TIVZ“ s tmavomodrým atramentom na viečku a „SD“ s tmavomodrým atramentom na tele.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fotivda je indikovaná na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým karcinómom renálnych buniek (*renal cell carcinoma*, RCC) a u dospelých pacientov, ktorí neboli liečení inhibítorom dráhy receptorov vaskulárneho endotelového rastového faktora (*vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR,) a mTOR po progresii ochorenia po jednej predchádzajúcej liečbe pokročilého RCC cytokínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Fotivdou musí byť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka tivozaníbu je 1 340 mikrogramov raz denne počas 21 dní, po ktorej nasleduje 7-dňová doba odpočinku, čo tvorí jeden kompletný liečebný cyklus trvajúci 4 týždne.

Tento plán liečby má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Nesmie sa užiť viac ako jedna dávka Fotivdy za deň.

Úprava dávky

Výskyt nežiaducich účinkov môže vyžadovať dočasné prerušenie a/alebo zníženie dávky tivozanibu (pozri časť 4.4). V hlavnej štúdii sa dávka znížila pre udalosti 3. stupňa a liečba sa prerušila pre udalosti 4. stupňa.

Ak je potrebné zníženie dávky, dávka tivozanibu sa môže znížiť na 890 mikrogramov jedenkrát denne s bežným liečebným režimom po dobu 21 dní podávania dávky, po ktorej nasleduje 7-dňová doba odpočinku.

Vynechaná dávka

V prípade vynechanej dávky sa nesmie podať náhradná dávka namiesto zabudnutej dávky. Ďalšia dávka sa má užiť v nasledujúcom plánovanom čase.

V prípade zvracania sa nemá užiť náhradná dávka. Ďalšia dávka sa má užiť v nasledujúcom plánovanom čase.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tivozanibu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Použitie tivozanibu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu pokročilého karcinómu renálnych buniek.

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). Opatrnosť sa odporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek z dôvodu obmedzených skúseností a u pacientov podstupujúcich dialýzu, pretože u tejto skupiny pacientov nie sú žiadne skúsenosti s tivozanibom.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Všetci pacienti musia mať pred začiatkom liečby a počas liečby tivozanibom vyhodnotené vyšetrenia funkcie pečene, vrátane alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), bilirubínu a alkalickej fosfatázy (AP) na stanovenie funkcie pečene.

Tivozanib sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa majú liečiť len jednou 1 340 mikrogramovou kapsulou tivozanibu každý druhý deň, pretože môžu mať zvýšené riziko nežiaducich reakcií z dôvodu zvýšenej expozície pri dávke 1 340 mikrogramov každý deň (pozri časť 4.4 a časť 5.2). Pri podávaní tivozanibu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Tivozanib sa má používať opatrne u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene a dôsledne sledovať znášanosť.

Spôsob podávania

Fotivda je určená na perorálne použitie.

Fotivda sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Kapsuly sa musia prehltnúť celé a zapiť pohárom vody, nesmú sa otvoriť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypertenzia

V klinických štúdiách s tivozanibom sa vyskytla hypertenzia (vrátane pretrvávajúcej závažnej hypertenzie) (pozri časť 4.8). U približne jednej tretiny pacientov sa hypertenzia vyvinula počas prvých 2 mesiacov liečby. Krvný tlak musí byť pred začatím liečby tivozanibom dobre kontrolovaný. Počas liečby musia byť pacienti sledovaní na hypertenziu a podľa potreby liečení antihypertenzívnou liečbou podľa štandardnej lekárskej praxe. V prípade pretrvávajúcej hypertenzie, a to napriek použitiu antihypertenzívnej liečby, sa má dávka tivozanibu podľa klinického posúdenia znížiť alebo liečba prerušiť a opäť začať v nižšom dávkovaní, keď je krvný tlak regulovaný (pozri časť 4.2). Prerušenie liečby sa má zvážiť v prípadoch pretrvávajúcej závažnej hypertenzie, syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (pozri nižšie) alebo iných komplikácií hypertenzie. Pacienti, ktorí dostávajú antihypertenzíva musia byť stále kontrolovaní z hľadiska hypotenzie po prerušení aj ukončení liečby tivozanibom.

Arteriálne tromboembolické udalosti

V klinických štúdiách sa u tivozanibu objavili arteriálne tromboembolické udalosti (*arterial thromboembolic events*, ATE) (pozri časť 4.8). Rizikové faktory pre ATE zahŕňajú zhubné ochorenie, vek > 65 rokov, hypertenziu, diabetes mellitus, fajčenie, hypercholesterolémiu a predchádzajúce tromboembolické ochorenie. Tivozanib sa neskúmal u pacientov, ktorí mali ATE počas predchádzajúcich 6 mesiacov od začiatku klinickej štúdie. Tivozanib sa musí používať s opatrnosťou u pacientov, u ktorých existuje riziko vzniku týchto udalostí alebo, u ktorých sa tieto udalosti vyskytli v minulosti (ako je infarkt myokardu, mozgová príhoda).

Venózne tromboembolické udalosti

V klinických štúdiách s tivozanibom boli hlásené venózne tromboembolické udalosti (*venous thromboembolic events*, VTE) vrátane pľúcnej embólie a hlbokej žilovej trombózy (pozri časť 4.8). Rizikové faktory pre VTE zahŕňajú veľké operácie, viacnásobné traumy, predchádzajúce VTE, pokročilý vek, obezitu, srdcové alebo respiračné zlyhanie a dlhodobú nehybnosť. Tivozanib sa neskúmal u pacientov, ktorí mali VTE počas predchádzajúcich 6 mesiacov od začiatku klinickej štúdie. Rozhodnutie o liečbe, najmä u pacientov, u ktorých je riziko VTE, má byť založené na individuálnom posúdení prínosu a rizika pre pacienta.

Zlyhanie srdca

V klinických štúdiách s tivozanibom ako monoterapiou na liečbu pacientov s RCC bolo hlásené srdcové zlyhanie (pozri časť 4.8). Počas celého trvania liečby tivozanibom sa majú pravidelne monitorovať prejavy alebo príznaky srdcového zlyhania. Zvládnutie udalostí srdcového zlyhania môže vyžadovať dočasné prerušenie alebo trvalé ukončenie a/alebo zníženie dávky liečby tivozanibom a liečbu potenciálnych základných príčin srdcového zlyhania, napr. hypertenzia.

Hemorágia

V klinických štúdiách s tivozanibom boli hlásené hemoragické udalosti (pozri časť 4.8). Tivozanib sa musí používať opatrne u pacientov, u ktorých existuje riziko krvácania alebo majú krvácanie v anamnéze. Ak krvácanie vyžaduje lekársky zákrok, podanie tivozanibu sa má dočasne prerušiť.

Proteinúria

V klinických štúdiách s tivozanibom bola hlásená proteinúria (pozri časť 4.8). Odporúča sa monitorovať proteinúriu pred začiatkom liečby a pravidelne počas celého trvania liečby. U pacientov, u ktorých sa vyvinula proteinúria 2. stupňa (> 1,0-3,4 g/24 hodín) alebo proteinúria 3. stupňa ($\geq$ 3,5 g/24 hodín) (Kritériá spoločnej terminológie pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre

liečbu rakoviny [NCI CTCAE], z anglického *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), musí byť dávka tivozanibu znížená alebo liečba dočasne prerušená. Ak sa u pacienta vyvinie proteinúria 4. stupňa (nefrotický syndróm), musí sa podávanie tivozanibu ukončiť. Medzi rizikové faktory pre proteinúriu patrí vysoký krvný tlak.

Hepatotoxicita

V klinických štúdiách s tivozanibom boli hlásené zvýšenia ALT, AST a bilirubínu (pozri časť 4.8). Väčšina zvýšení AST a ALT nebola sprevádzaná súbežným zvýšením bilirubínu. AST, ALT, bilirubín a AP sa majú monitorovať pred začatím a periodicky počas celého trvania liečby tivozanibom kvôli potenciálnemu riziku hepatotoxicity (pozri časť 4.2).

Tivozanib sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)

V klinických skúšaní bol potvrdený po liečbe tivozanibom jeden prípad PRES (pozri časť 4.8). PRES je neurologická porucha, ktorá môže byť spojená s bolesťami hlavy, záchvatmi, letargiou, zmätenosťou, slepotou a inými zrakovými a neurologickými poruchami. Môže sa vyskytnúť mierna až závažná hypertenzia. Magnetická rezonancia je potrebná na potvrdenie diagnózy PRES. Podávanie tivozanibu sa musí ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyskytli prejavy alebo príznaky PRES. Bezpečnosť opätovného zahájenia liečby tivozanibom u pacientov, ktorí predtým mali PRES, nie je známa a tivozanib sa má u týchto pacientov používať len s opatrnosťou.

Kožná reakcia na rukách a nohách (*hand foot skin reaction, HFSR*)

V klinických štúdiách s tivozanibom bola hlásená kožná reakcia na rukách a nohách (palmárno-plantárna erytrodyzestézia). Väčšina udalostí z piatich štúdií monoterapie karcinómu obličkových buniek bola CTC 1. stupňa alebo 2. stupňa ($\geq$ CTC 3. stupňa bol pozorovaný u $< 2\%$ pacientov liečených tivozanibom) a nevyskytli sa žiadne závažné udalosti (pozri časť 4.8). Liečba pacientov s HFSR môže zahŕňať lokálne terapie na zmiernenie symptómov s ohľadom na dočasné prerušenie a/alebo zníženie liečebnej dávky, alebo v závažných alebo pretrvávajúcich prípadoch trvalé ukončenie liečby.

Predĺženie intervalu QT

V klinických štúdiách s tivozanibom bolo hlásené predĺženie intervalu QT / QTc (pozri časť 4.8 a časť 5.1). Predĺženie intervalu QT / QTc môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií. Odporúča sa, aby sa tivozanib používal s opatrnosťou u pacientov s predĺžením QT intervalu v minulosti alebo iným relevantným pre-existujúcim ochorením srdca a u pacientov užívajúcich iné lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú QT interval. Odporúča sa východiskové a pravidelné monitorovanie elektrokardiogramov a udržiavanie elektrolytov (napr. vápnik, horčík, draslík) v normálnom rozsahu.

Gastrointestinálna (*gastrointestinal, GI*) perforácia/fistula

Odporúča sa, aby sa počas celého trvania liečby tivozanibom pravidelne monitorovali príznaky GI perforácie alebo fistuly. U pacientov s rizikom GI perforácie alebo fistuly sa má tivozanib používať s opatrnosťou.

Komplikácie pri hojení rán

Z preventívnych dôvodov sa odporúča dočasné prerušenie liečby tivozanibom u pacientov podstupujúcich veľké chirurgické zákroky. Rozhodnutie o obnovení liečby tivozanibom po operácii musí byť založené na klinickom posúdení adekvátneho hojenia rán.

Hypotyreóza

V klinických štúdiách s tivozanibom bola hlásená hypotyreóza (pozri časť 4.8). Hypotyreóza sa vyskytla kedykoľvek počas liečby tivozanibom a vyvíjala sa už v priebehu dvoch mesiacov od začiatku liečby. Rizikové faktory pre hypotyreózu zahŕňajú anamnézu hypotyreózy a používanie antityroidných liekov. Funkcia štítnej žľazy sa má monitorovať pred začiatkom liečby a pravidelne počas celého trvania liečby tivozanibom. Hypotyreóza sa má liečiť podľa štandardnej lekárskej praxe.

Starší pacienti

Dysfónia, hnačka, únava, znížená hmotnosť, znížená chuť do jedla a hypotyreóza sa vyskytli častejšie u pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Zdravotnícki pracovníci si majú byť vedomí, že starší pacienti môžu mať zvýšené riziko nežiaducich reakcií.

Tartazín

Fotivda 890 mikrogramov tvrdé kapsuly obsahuje tartazín (E102), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.

Aneurizmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuriziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby Fotivda je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneurizma v anamnéze.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikácie súbežného použitia

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sú kontraindikované. Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, jeho užívanie sa musí pred začiatkom liečby tivozanibom zastaviť. Indukčný účinok ľubovníka bodkovaného môže trvať najmenej 2 týždne po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným (pozri časť 4.3).

Silné induktory CYP3A4

V klinickej štúdii u zdravých dobrovoľníkov spoločné podanie jednorazovej dávky 1 340 mikrogramov tivozanibu so silným induktorom CYP3A4 v rovnovážnom-stave (rifampicín 600 mg raz denne) znížilo priemerný polčas tivozanibu zo 121 na 54 hodín, čo bolo spojené s poklesom $AUC_{0-\infty}$ jednej dávky o 48 % v porovnaní s $AUC_{0-\infty}$ v neprítomnosti rifampicínu. Priemerné C_{max} and AUC_{0-24hr} neboli významne ovplyvnené (8 % nárast a 6 % pokles, v tomto poradí). Klinické účinky silných induktorov CYP3A4 na opakované denné dávkovanie tivozanibu sa neskúmali, ale potenciálne priemerný čas na dosiahnutie rovnováhy a priemerná rovnovážna koncentrácia tivozanibu v sére môžu byť znížené v dôsledku zníženia polčasu. Odporúča sa, aby sa súbežné podávanie tivozanibu so silnými induktormi CYP3A4, ak sa používa, vykonávalo opatrne. Predpokladá sa, že stredne silné induktory CYP3A4 nemajú klinicky významný vplyv na expozíciu tivozanibu.

Inhibítory CYP3A4

V klinickej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi súbežné podávanie tivozanibu so silným inhibítorom CYP3A4, ketokonazol (400 mg jedenkrát denne), nemalo žiadny vplyv na koncentrácie tivozanibu v sére (C_{max} alebo AUC); Preto nie je pravdepodobné, že by bola expozícia tivozanibu zmenená inhibítormi CYP3A4.

Lieky, u ktorých je intestinálna absorpcia obmedzená BCRP

Tivozanib *in vitro* inhibuje transportnú bielkovinu BCRP, ale klinický význam tohto zistenia nie je známy (pozri časť 5.2). Opatrnosť je potrebná, ak sa tivozanib podáva súbežne s rosuvastatínom alebo sa má zvážiť alternatívny statín, ktorý nepodlieha obmedzeniu črevnej absorpcie prostredníctvom BCRP. U pacientov, ktorí užívajú perorálne substrát BCRP s klinicky významnou efluxnou interakciou v čreve je potrebné zaistiť, že medzi podaním tivozanibu a substrátu BCRP bude vhodný časový interval (napr. 2 hodiny).

Antikoncepcie

V súčasnosti nie je známe, či tivozanib môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu majú pridať používanie bariérovej metódy (pozri časť 4.6).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku sa musia vyhnúť otehotneniu počas užívania tivozanibu. Ženské partnerky mužských pacientov, ktorí užívajú tivozanib, sa tiež musia vyhnúť tehotenstvu. Pacienti a pacientky a ich partneri musia používať efektívne metódy antikoncepcie počas liečby a najmenej jeden mesiac po ukončení liečby. V súčasnosti nie je známe, či tivozanib môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu majú používať aj bariérovú metódu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití tivozanibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Tivozanib sa nesmie používať počas tehotenstva. Ak sa tivozanib používa počas tehotenstva alebo ak pacientka otehotnie počas užívania tivozanibu, musí sa jej vysvetliť potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tivozanib vylučuje do ľudského mlieka, ale existuje taká možnosť. Vzhľadom na potenciál nežiaducich účinkov sprostredkovaných tivozanibom na dojčené deti, ženy počas užívania tivozanibu nesmú dojčiť.

Fertilita

Štúdie na zvieratách naznačujú, že plodnosť mužov a žien môže byť ovplyvnená liečbou tivozanibom (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tivozanib môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti musia byť opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, ak počas liečby tivozanibom zaznamenajú asténiu, únavu a/alebo závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Zhrnuté údaje o 674 pacientoch s pokročilým RCC, ktorí naďalej dostávali tivozanib ako ich počiatočnú liečbu v piatich hlavných štúdiách RCC monoterapie, boli hodnotené pri celkovom posúdení bezpečnosti a znášanlivosti tivozanibu.

Najdôležitejšou závažnou nežiaducou reakciou je hypertenzia.

Najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa zahŕňajú hypertenziu (47,6 %), dysfóniu (26,9 %), únavu (25,8 %) a hnačku (25,5 %).

V piatich štúdiách hlavnej RCC monoterapie bolo podávanie tivozanibu prerušené u 20 pacientov (3 %) v dôsledku nežiaducich reakcií, najčastejšie z dôvodu hypertenzie (0,4 %), pretrvávajúcej závažnej hypertenzie (0,3 %) alebo akútneho infarktu myokardu (0,3 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k zníženiu/prerúšeniu dávkovania tivozanibu boli hypertenzia (4,7 %), hnačka (3,1 %), únava (1,8 %).

U pacientov, ktorí dostávali tivozanib ako počiatočnú liečbu, sa vyskytli tri nežiaduce reakcie s výsledným úmrtím; jedna bola nekontrolovaná hypertenzia v prípade podozrenia na predávkovanie (pozri časť 4.9) a dve boli hlásené jednoducho ako smrť.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov, ktorí naďalej dostávali tivozanib ako ich počiatočnú liečbu v piatich štúdiách monoterapie RCC, boli združené a sú uvedené nižšie podľa MedDRA do tried orgánových systémov tela (*system organ class*, SOC) a frekvencie. Frekvencia výskytu je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a nie je známe (z dostupných údajov nie je možné určiť). V rámci každej SOC sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (uvedené podľa frekvencií pre nežiaduce udalosti zo všetkých príčin)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy			Mykotická infekcia Pustulárna vyrážka		
Poruchy krvi a lymfatického systému		Anémia	Trombocytopénia Zvýšená hladina hemoglobínu		
Poruchy endokrinného systému		Hypotyreóza	Hypertyreóza Struma ¹		
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Anorexia			
Psychické poruchy		Insomnia			
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Periférna neuropatia ² Závraty Dysgeuzia ³	Prechodný ischemický atak Porucha pamäti ⁴	Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES) ⁵	
Poruchy oka		Porucha zraku ⁶	Zvýšená lakrimácia		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo Tinitus	Upchatie ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Infarkt myokardu (akútny)/ischémia ⁷ Angína pectoris Tachykardia ⁸	Plúcny edém Nedostatočnosť koronárnych artérií Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme		
Poruchy ciev	Hypertenzia	Hemorágia ⁹ Arteriálna tromboembólia ¹⁰ Žilová tromboembólia ¹¹ Pretrvávajúca závažná hypertenzia ¹² Návaly horúčavy ¹³			Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe ¹⁴ Dysfónia Kašeľ	Epistaxa Rinorea Nazálna kongescia			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Abdominálna bolesť ¹⁵ Nauzea Hnačka Stomatitída ¹⁶	Pankreatitída ¹⁷ Dysfágia ¹⁸ Vracanie Gastroezofágová refluxná choroba Abdominálna distenzia Glositída ¹⁹ Gingivitída ²⁰ Dyspepsia Zápcha Sucho v ústach Flatulencia	Dvanásťnikový vred		
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšená hladina ALT/AST ²¹ Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie /Kožná reakcia ruka-noha (PPE/HFS)	Exfoliácia kože Erytém ²² Pruritus ²³ Alopécia Vyrážka ²⁴ Akne ²⁵ Suchá koža	Urtikária Dermatitída ²⁶ Hyperhidróza Xerodermia		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Artralgia Myalgia Muskuloskeletálna bolesť hrudníka	Svalová slabosť		
Poruchy obličiek a močových ciest		Proteinúria Zvýšená hladina kreatinínu v krvi			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť ²⁷ Asténia Únava	Bolesť v hrudníku ²⁸ Zimnica ²⁹ Pyrexia Periférny edém	Zápal sliznice		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie hmotnosti	Zvýšená hladina amylázy Zvýšená hladina lipázy Zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi			

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií sú uvedené pomocou frekvencií pre nežiaduce udalosti zo všetkých príčin.

Boli kombinované nasledujúce pojmy:

- 1 Struma vrátane strumy a toxické nodálnej strumy
- 2 Periférna neuropatia vrátane hyperestézie, hypostézie, mononeuropatie, periférnej neuropatie, periférnej senzorickej neuropatie a parestézie
- 3 Dysgeuzia vrátane ageuzie, dysgeuzie a hypogeuzie
- 4 Porucha pamäti vrátane amnézie a poruchy pamäti
- 5 PRES nebol pozorovaný u pacientov liečených tivozanibom v piatich štúdiách monoterapie RCC. Jeden pacient mal PRES stupňa 4 a hypertenziu v štúdií AV-951-09-901.
- 6 Porucha zraku vrátane zníženej zrakovej ostrosti, rozmazaného videnia a poruchy zraku
- 7 Infarkt myokardu (akútny)/ischémia vrátane akútneho infarktu myokardu, ischémie a infarktu myokardu
- 8 Tachykardia vrátane sínusovej tachykardie, supraventrikulárnej tachykardie, tachykardie a paroxysmálnej tachykardie
- 9 Hemorágia vrátane adrenálnej hemorágie, análnej hemorágie, hemorágie krčka maternice, hemorágie duodenálneho vredu, krvácania z ďasien, hematemézy, hemoptýzy, hemoragickej anémie, hemoragickej erozívnej gastritídy, hemoragickej cievnej mozgovej príhody, hemorágie úst, pľúcnej hemorágie a hemorágie v respiračnom trakte
- 10 Arteriálna tromboembólia vrátane akútneho infarktu myokardu, arteriálnej trombózy, trombózy iliakálnej tepny, ischemickej cievnej mozgovej príhody, infarktu myokardu a tranzitórneho ischemického ataku
- 11 Venózna tromboembólia vrátane hlbokoj žilovej trombózy, venózne embólie a pľúcnej embólie
- 12 Perzistentná ťažká hypertenzia vrátane hypertenznej krízy
- 13 Návaly vrátane začervenania a návalov tepla
- 14 Dyspnoe vrátane dyspnoe a námahového dyspnoe
- 15 Abdominálna bolesť vrátane abdominálneho diskomfortu, bolesti brucha, bolesti dolnej časti brucha, bolesti hornej časti brucha a stvrdnutia brucha
- 16 Stomatitída vrátane nepríjemných pocitov v ústach, poruchy úst a stomatitídy
- 17 Pankreatitída vrátane pankreatitídy a akútnej pankreatitídy
- 18 Dysfágia vrátane dysfágie, odynofágie a orofaryngeálnej bolesti
- 19 Glositída vrátane glositídy a glosodýnie
- 20 Gingivitída vrátane krvácania z ďasien, poruchy ďasien, bolesti ďasien a gingivitídy
- 21 Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT) / zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST) vrátane zvýšenia ALT a AST
- 22 Erytém vrátane erytému, generalizovaného erytému a palmárneho erytému
- 23 Pruritus vrátane generalizovaného pruritu a pruritu
- 24 Vyrážka vrátane vyrážky, erytematóznej vyrážky, generalizovanej vyrážky, makulopapulárnej vyrážky, papulárnej vyrážky a pruritickej vyrážky
- 25 Akné vrátane akné a akneiformnej dermatitídy
- 26 Dermatitis vrátane dermatitídy a bulózne dermatitídy
- 27 Bolesť vrátane bolesti kostí, nádorovej bolesti (zhubný nádor), bolesti v boku, bolesti v slabínach, bolesti v ústach, bolesti, bolesti končatín a nádorovej bolesti (nezhubný nádor)
- 28 Bolesť na hrudi vrátane bolesti na hrudi a bolesti na hrudi iného než kardiálneho pôvodu
- 29 Zimnica vrátane zimnice a hypotermie

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypertenzia

Hypertenzia bola hlásená ako nežiaduca reakcia u 47,6 % pacientov, ktorí dostávali tivozanib ako počiatočnú liečbu; u 23,0 % bola hypertenzia CTC $\geq$ 3.stupňa. Pretrvávajúca závažná hypertenzia

(„hypertenzná kríza“) bola nežiaduca reakcia u 1,0 %, CTC 3. stupňa alebo vyššia u 0,9 %. Jeden pacient zomrel v dôsledku nekontrolovanej hypertenzie pri podozrení na predávkovanie.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

PRES (známy aj ako syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS*)) bol potvrdený u jedného pacienta bez RCC po približne 8 týždňoch liečby tivozanibom. PRES je neurologická porucha, ktorá môže byť spojená s bolesťami hlavy, záchvatmi, letargiou, zmätenosťou, slepotou a inými zrakovými a neurologickými poruchami. Môže byť prítomná mierna až závažná hypertenzia (pozri časť 4.4).

Venózna tromboembólia

Plúcna embólia bola hlásená u jedného pacientov (0,7 %), ktorí dostávali tivozanib ako počiatočnú liečbu v piatich hlavných štúdiách RCC monoterapie, ktoré boli väčšinou CTC $\geq$ 3 stupňa (pozri časť 4.4). Trombóza hlbokých žíl bola tiež hlásená u dvoch pacientov (0,3 %), u jedného pacienta (0,1 %) bol CTC stupeň $\geq$ 3, ktorí dostávali počiatočnú liečbu tivozanibom.

Arteriálne tromboembolické udalosti

Arteriálne tromboembolické nežiaduce reakcie u pacientov, ktorí dostávali tivozanib ako počiatočnú liečbu, boli ischemická mozgová príhoda (1,0 %), infarkt myokardu (0,7 %), prechodný ischemický atak (0,7 %) a akútny infarkt myokardu (0,4 %), väčšina bola najmenej CTC 3. stupňa a trombóza bedrovej artérie (0,1%). Neboli zaznamenané žiadne úmrtia v dôsledku arteriálnych tromboembolických nežiaducich reakcií u pacientov, ktorí dostávali tivozanib ako počiatočnú liečbu, ale infarkt myokardu u pacienta, ktorý dostával tivozanib druhej línie, mal smrteľný následok.

Zlyhanie srdca

Plúcny edém bol hlásený u dvoch pacientov (0,3 %), ktorí dostávali tivozanib ako počiatočnú liečbu v piatich hlavných štúdiách RCC monoterapie. Oba prípady boli 3. stupňa CTC (pozri časť 4.4).

Predĺženie QT/QTc

Predĺženie QT intervalu bolo hlásené u dvoch pacientov (CTC 2. a 3. stupeň) v štúdiu kardiálnej bezpečnosti pri liečbe tivozanibom, ani jedna reakcia nebola považovaná za závažnú (pozri časť 4.4 a časť 5.1).

Hypotyreóza

Hypotyreóza bola hlásená ako nežiaduca reakcia u 5,6 % pacientov počas počiatočnej liečby a vo všetkých prípadoch bola CTC 2. stupňa alebo nižšia. Ako závažná bola hlásená u jedného pacienta.

Hemorágia

Počas počiatočnej liečby v štúdiách hlavnej monoterapie sa zaznamenali nežiaduce reakcie súvisiace s hemorágiou (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Dvaja pacienti dostávali nadmerné dávky tivozanibu počas monoterapeutických štúdií. U pacienta s hypertenziou v anamnéze sa vyskytla zhoršená nekontrolovaná hypertenzia, ktorá bola smrteľná po užití 3 dávok 1 340 mikrogramov tivozanibu v jeden deň (celkovo 4 020 mikrogramov). Nebol pozorovaný žiadny nežiaduci účinok u druhého pacienta, ktorý užil 2 dávky 1 340 mikrogramov tivozanibu v jeden deň (celkovo 2 680 mikrogramov).

Krvný tlak má byť pred začatím liečby tivozanibom dobre pod kontrolou a pacienti majú byť počas liečby sledovaní na hypertenziu (pozri časť 4.4).

V prípadoch podozrenia na predávkovanie sa musí liečba tivozanibom prerušiť a pacient sa musí monitorovať kvôli hypertenzii a podľa potreby liečiť štandardnou antihypertenzívnou liečbou. Neexistuje žiadna špecifická liečba alebo antidotum na predávkovanie tivozanibom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory-proteinkináz, ATC kód: L01EK03

Mechanizmus účinku

Tivozanib účinne a selektívne blokuje všetky 3 receptory vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGFR) a bolo preukázané, že *in vitro* blokuje rôzne biochemické a biologické odpovede vyvolané VEGF, vrátane fosforylácie všetkých troch VEGFR 1, 2 a 3 indukovanej VEGF-ligandom a proliferácie ľudských endoteliálnych buniek. Ďalšou najsilnejšie inhibovanou kinázou je c-kit, ktorý je 8-násobne menej citlivý na inhibíciu tivozanibom v porovnaní s VEGFR 1, 2 a 3. VEGF je silný mitogénny faktor, ktorý hrá ústrednú úlohu v angiogenéze a vaskulárnej permeabilite nádorových tkanív. Blokovaním aktivácie VEGFR indukovanej VEGF tivozanib inhibuje angiogézu a vaskulárnu permeabilitu v nádorových tkanivách, čo vedie k inhibícii rastu nádoru *in vivo*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tivozanibu pri liečbe pokročilého RCC bola skúmaná v nasledujúcej randomizovanej klinickej štúdii.

Štúdia AV-951-09-301

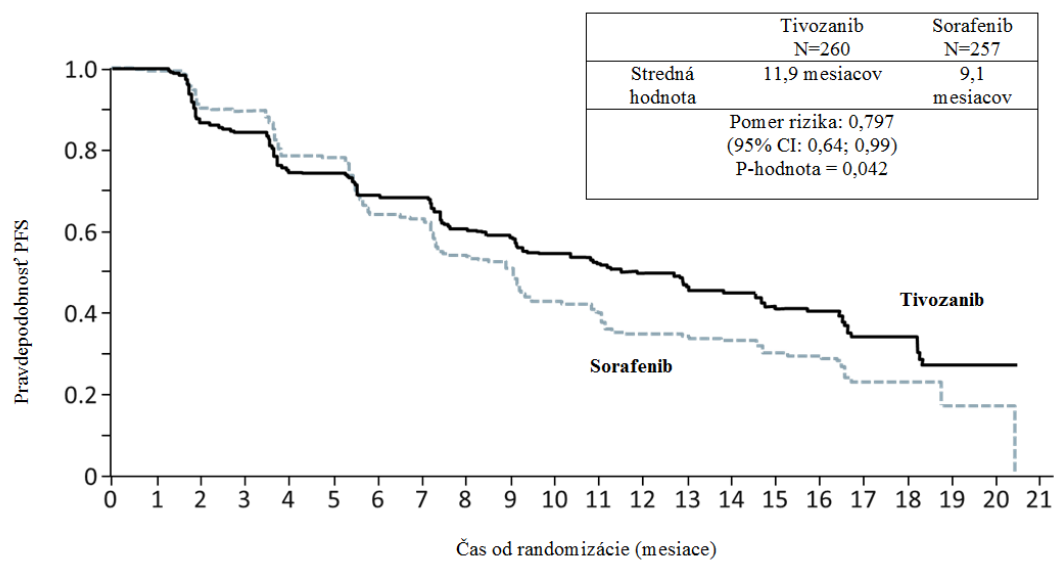
Táto kontrolovaná klinická štúdia bola multi-centrická, otvorená, medzinárodná, randomizovaná štúdia fázy 3 porovnávajúca tivozanib so sorafenibom u pacientov s pokročilým RCC. Päťsto sedemnášť (517) pacientov s rekurentným alebo metastatickým RCC s jasnou bunkovou zložkou bolo randomizovaných (1:1), aby dostali buď tivozanib 1 340 mikrogramov jedenkrát denne v schéme 3 týždňovej liečby, po ktorých nasledoval 1 týždeň prerušenie (schéma 3/1) alebo sorafenib 400 mg dvakrát denne. Štúdia zahŕňala pacientov, ktorí absolvovali predchádzajúcu nefrektómiu a ktorí buď nedostali žiadnu predchádzajúcu liečbu alebo nie viac ako jednu predchádzajúcu systémovú terapiu pri metastázach (imunoterapia/chemoterapia); Predchádzajúca liečba s VEGF alebo mechanisticky zameraná liečba zacielenia rapamycínu (*Target of Rapamycin*, mTOR,) nebola povolená. Prechod do skupiny s liečbou tivozanibom bol povolený okamžite po progresii definovanej podľa Kritérií hodnotenia reakcie u pevných nádorov (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, RECIST) pri sorafenibe v súlade s protokolom samostatnej rozšírenej štúdie.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo prežitie bez progresie (*progression free survival*, PFS) zaslepenou nezávislou rádiologickou kontrolou. Kľúčové sekundárne parametre zahŕňali celkové prežitie (*overall survival*, OS) a mieru objektívnej odpovede (*objective response rate*, ORR) nezávislým preskúmaním rádiológie.

V populácii so zámerom liečiť (*intent to treat*, ITT) bolo zahrnutých 517 pacientov, 260 randomizovaných na tivozanib a 257 randomizovaných na sorafenib. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli vo všeobecnosti dobre vyvážené v skupinách s tivozanibom a sorafenibom vzhľadom na vek (priemerný vek 58,2, oproti 58,4 rokov, v tomto poradí), pohlavie (71,2 % oproti 73,5 % muži, v tomto poradí), rasa (95,8 %, oproti 96,9 % belochov, v tomto poradí), geografický región (88,1 % oproti 88,7 % zo strednej a východnej Európy, v tomto poradí) a predchádzajúce liečenie metastatického RCC (69,6 %, oproti 70,8 % predtým neliečením, v tomto poradí). U 30 % pacientov, ktorí dostali predchádzajúcu liečbu, bola prevládajúcou liečbou liečba interferón alfa ako monoterapia, ktorú dostalo 75 pacientov v skupine s tivozanibom a 62 pacientov so sorafenibom.

V nezávislých rádiologických vyšetreniach tivozanib preukázal štatisticky významné zlepšenie PFS a ORR oproti sorafenibu (tabuľka 2 a obrázok 1).

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežitia bez progresie, nezávislý rádiologický prieskum (populácia ITT)



Tabuľka 2: Analýza účinnosti nezávislým rádiologickým prieskumom (populácia ITT)

	Tivozanib		Sorafenib		Pomer rizika (95% CI)	P-hodnota (Log rank test)
Prežitie-bez progresie [stredná hodnota, mesiace (95% CI)], populácia 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
Objektívna miera odpovede (95% CI), ITT populácia	N=260	33,1% (27,4; 39,2)	N=257	23,3% (18,3; 29,0)		0,014 ^c
Prežívanie-bez progresie, bez predchádzajúcej liečby metastatickej RCC podskupiny [stredná hodnota, mesiace (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
Prežitie-bez progresie, jedna predchádzajúca terapia pre podskupinu metastatických ochorení [stredná hodnota, mesiace (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 Pomer rizika pre skupinu s tivozanibom v porovnaní so sorafenibom, na základe stratifikovaného modelu proporcionálneho rizika Cox. Faktory stratifikácie sú počet predchádzajúcich terapií (0 alebo 1) a počet zapojených metastatických miest/orgánov (1 alebo ≥ 2). Za predpokladu proporcionálnych rizík, pomer rizika menší ako 1 naznačuje zníženie miery rizika v prospech tivozanibu;

^b p-hodnota podľa stratifikovaného log-rank testu. Faktory stratifikácie sú počet predchádzajúcich terapií (0 alebo 1) a počet zapojených metastatických miest/orgánov (1 alebo ≥ 2);

^c p-hodnota podľa stratifikovanej štatistiky Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). Faktory stratifikácie sú počet predchádzajúcich terapií (0 alebo 1) a počet zapojených metastatických miest / orgánov (1 alebo ≥ 2);

^d Pomer rizika pri analýze podskupín s tivozanibom v porovnaní so sorafenibom, založený na nestratifikovanom modeli proporcionálneho rizika Cox. Za predpokladu proporcionálnych rizík, pomer rizika menší ako 1 naznačuje zníženie miery rizika v prospech tivozanibu;

^e Hodnota p pre analýzu podskupín na základe nestratifikovaného log-rank testu.

OS bola kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom v pivotnej štúdii a analýza zahŕňala údaje zo všetkých randomizovaných pacientov, vrátane tých, ktorí mali progresiu pri sorafenibe a prešli na tivozanib ako súčasť rozšírenej štúdie. V populácii ITT bol medzi oboma skupinami malý numerický rozdiel z hľadiska celkového prežitia. Stredná hodnota OS bola 28,2 mesiacov (95 % CI 22,5; 33,0) v skupine s tivozanibom v porovnaní s 30,8 mesiaca (95 % CI 28,4; 33,3) v skupine so sorafenibom (HR = 1,147; p = 0,276).

Starší pacienti

V kontrolovanej klinickej štúdii (AV-951-09-301), v ktorej 25 % z pacientov, ktorí dostávali tivozanib, mali ≥ 65 rokov, neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v účinnosti medzi staršími a mladšími pacientmi (pozri časť 4.2).

V hlavných štúdiách RCC sa niektoré nežiaduce reakcie vyskytli častejšie u starších pacientov (pozri časť 4.4).

Farmakodynamické účinky

V bezpečnostnej kardiálnej štúdii s 50 pacientmi s pokročilými solídnymi nádormi liečenými tivozanibom v dávke 1 340 mikrogramov denne počas 21 dní, priemerná zmena oproti východiskovému stavu v QTcF bola 6,8 ms v 21. deň podávania. Maximálna zmena QTcF oproti východiskovému stavu bola 9,3 ms (90 % CI: 5; 13,6), ktorá sa vyskytla 2,5 hodiny po podaní dávky v 21. deň. Zmena strednej hodnoty pre všetky namerané dni a vo všetkých časových bodoch bola 2,2 ms. Žiadni jedinci nemali novú zmenu > 500 ms v QTcF; 2 pacienti (4 %) mali hodnoty QTcF > 480 ms. Jeden jedinec (2 %) mal zmenu > 60 ms oproti východiskovej hodnote v QTcF a 6 jedincov (12 %) malo 30 ms až 60 ms zmenu od východiskovej hodnoty (pozri časť 4.4 a časť 4.8).

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tivozanibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s pokročilým karcinómom renálnych buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní tivozanibu sa maximálne sérové hladiny dosiahnu po približne 2 až 24 hodinách. Po jednorazovej dávke 1 340 mikrogramov bola priemerná hodnota C_{max} 10,2 až 25,2 ng/ml v štúdiách zdravých jedincov a pacientov. Jednorazová dávka AUC_{0-inf} u zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali 1 340 mikrogramov tivozanibu, bola 1 950 až 2 491 ng.hr/ml. Po podaní dávky 1 340 mikrogramov tivozanibu jedenkrát denne počas 21 alebo 28 dní u RCC pacientov, C_{max} bolo 67,5 až 94,3 ng/ml a AUC_{0-24} bolo 1 180 až 1 641 ng.hr/ml. Expozícia je proporcionálna dávke medzi 890 a 1 340 mikrogramami a závislá od dávky pri širšom rozsahu 450 mg a 1 790 mikrogramov. Akumulácia v rovnovážnom stave je približne 6- až 7-násobok expozície pozorovanej pri hladinách pri jednorazovej dávke. Klírens je podobný medzi akútnym a chronickým dávkovaním, čo naznačuje, že v PK nedochádza k žiadnym časovo závislým zmenám.

Keď bol tivozanib hodnotený v štúdií účinku potravy u zdravých jedincov, jedlo s vysokým obsahom tuku znížilo maximálne sérové koncentrácie (C_{max}) o 23,4 % v porovnaní so stavom na lačno. Nebol žiadny vplyv jedla na celkovú expozíciu (AUC). Na základe týchto údajov sa tivozanib môže podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Štúdie väzby na bielkoviny *in vitro* ukázali, že tivozanib sa viaže na plazmatické bielkoviny > 99 %. Nezaznamenala sa žiadna koncentračná závislosť väzby na plazmatické bielkoviny v rozmedzí 0,1 až 5 μ mol/l tivozanibu. Albumín je hlavnou zložkou viažucou tivozanib v ľudskej plazme. Štúdie *in vitro* ukázali, že tivozanib nie je ani substrátom, ani inhibítorom efluxnej pumpy pre mnohé lieky, P-glykoproteín. Štúdie *in vitro* naznačujú, že tivozanib je inhibítorom intestinálneho BCRP.

Biotransformácia

Štúdie metabolizmu *in vitro* ukázali, že CYP3A4 a CYP1A1 sú schopné metabolizovať tivozanib. Nezmenený tivozanib je hlavnou cirkulujúcou formou molekuly a v sére neboli žiadne hlavné metabolity detekované pri expozícii rovnajúcej sa alebo väčšej ako 10% celkovej expozície rádioaktivity. Keďže CYP1A1 je primárne exprimovaný v extrahepatálnych tkanivách, ako sú pľúca a črevá, bolo považované za nepravdepodobné, že by sa táto izoforma intenzívne podieľala na pečevom metabolizme.

Štúdie *in vitro* ukázali, že metabolity tivozanibu môžu podliehať biotransformácii sprostredkovanej UGT prostredníctvom ciest UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 a UGT1A10. Priama N-glukuronidácia tivozanibu bola menej významnou cestou metabolizmu *in vitro*.

Eliminácia

Po chronickom podávaní tivozanibu pacientom s RCC počas 21 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez podania tivozanibu, je C_{min} tivozanibu približne 16,0 až 30,9 ng/ml.

V štúdiách, ktoré hodnotili konečnú eliminačnú fázu, mal tivozanib priemerný $t_{1/2}$ 4,5 - 5,1 dní. Po jednorazovej dávke perorálnej dávky [14 C] tivozanibu sa približne 79 % rádioaktivity izolovalo v stolici a približne 12 % sa zistilo v moči ako metabolity. Nezistil sa nezmenený tivozanib v moči, čo naznačuje, že tivozanib nepodlieha renálnemu vylučovaniu. [14 C] Tivozanib bol prevládajúcou látkou súvisiacou s liekmi v stolici. V stolici neboli prítomné žiadne metabolity obsahujúce [14 C] v množstve viac ako 10 % dávky.

Osobitné populácie

Vek, pohlavie a rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neexistuje klinicky významný vplyv veku, pohlavia alebo rasy na farmakokinetiku tivozanibu.

Porucha funkcie pečene

Výsledky štúdie s jednorazovou dávkou na vyhodnotenie farmakokinetiky, bezpečnosti a znášanlivosti tivozanibu u jedincov s poruchou funkcie pečene ukazujú, že počas celej doby merania bol tivozanib eliminovaný pomalšie u jedincov so stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo ťažkou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene. Expozícia tivozanibu bola zvýšená u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (priemerná $AUC_{0-\infty}$ 4,0-násobne) a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (priemerná hodnota $AUC_{0-\infty}$ 2,6-násobne). Pri pacientoch s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene (priemerná hodnota $AUC_{0-\infty}$ 1,2-násobne) sa nepozoroval žiadny významný nárast expozície. Tivozanib sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a dávka sa má znížiť na jednu kapsulu 1 340 mikrogramov každý druhý deň. Tivozanib sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2 a časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Klinické štúdie s tivozanibom boli vykonané u pacientov s RCC s koncentráciou kreatinínu v sére ≤ 2 -násobkom hornej hranice normy, vrátane tých, ktorí mohli mať predtým nefrektómiu. Hoci vplyv ďalšej poruchy funkcie obličiek na celkovú dispozíciu tivozanibu nie je známy, klinická štúdia ukázala, že močom sa nevylučuje žiadny nezmenený tivozanib, čo naznačuje, že tivozanib nepodlieha renálnej exkrécii. Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy expozície tivozanibu sa u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nevyžaduje úprava dávkovania. Skúsenosti s použitím tivozanibu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené a odporúča sa opatrnosť.

CYP a UGT in vitro štúdie

In vitro štúdie s tivozanibom naznačujú, že nie je induktor enzýmu CYP. Štúdie *in vitro* uskutočnené na mikrozómoch a hepatocytoch ľudskej pečene a hodnotiace aktivitu CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4 naznačili, že tivozanib je slabým inhibítorom CYP2B6 a CYP2C8. Na základe *in vitro* IC_{50} a *in vivo* C_{max} , neviazaného liečiva nebolo pravdepodobné, že by tivozanib interagoval klinicky významným spôsobom s účinnými látkami, ktoré sú metabolizované týmito enzýmovými cestami.

Štúdie uskutočnené *in vitro* ukázali, že tivozanib nie je silným inhibítorom UGT (UDP-glukuronozyltransferázy) metabolických aktivít a klinicky relevantné liekové interakcie sú nepravdepodobné pri liekoch metabolizovaných týmito cestami.

Štúdie in vitro transportéra

Štúdie *in vitro* ukázali, že tivozanib nie je ani substrátom, ani inhibítorom transportných proteínov MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 a BSEP. Navyše tivozanib nebol *in vitro* inhibítorom OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 a MATE2-K alebo substrátom MRP2 a BCRP.

Tivozanib inhibuje transportný proteín BCRP *in vitro* v koncentráciách, ktoré pravdepodobne obmedzujú účinok na aktivitu BCRP v čreve *in vivo*.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat v expozičných hladinách podobných klinickým expozičným hladinám a s možným významom pre klinické použitie boli nasledovné.

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u potkanov boli zaznamenané abnormality u rastúcich rezákov (tenké krehké zuby, strata zubov, maloklúzie) v dávkach približne 2-násobne vyšších ako vypočítaná dávka ekvivalentná u ľudí a hypertrofia rastovej platničky bola pozorovaná v dávkach

približne 0,7- a 7-násobne vyšších ako vypočítaná dávka ekvivalentná u ľudí. Ukázalo sa, že tivozanib spôsobuje hypertrofiu rastových platničiek, neprítomnosť aktívneho žltého telieska a žiadne zrejúce folikuly u makakov pri dávkach, ktoré spôsobili expozície ekvivalentné expozíciám pozorovaným pri odporúčanej klinickej dávke.

Reprodukcia, mutagenéza, porucha plodnosti

Tivozanib môže poškodiť ľudskú plodnosť. V predklinických štúdiách hodnotiacich parametre párenia a plodnosti u samcov potkanov, dávky > 2-násobne vyššie ako odporúčaná klinická dávka spôsobili zvýšenú hmotnosť nadsemenníka a semenníkov spojenú s neplodnosťou. Zvýšená hmotnosť semenníkov sa pozorovala pri dávke 7-krát vyššej ako odporúčaná klinická dávka. U samic potkanov sa pozoroval nárast plodov neschopných života v dávke 0,7-násobku odporúčanej klinickej dávky, zatiaľ čo dávky ≥ 2 -násobku odporúčanej klinickej dávky spôsobili neplodnosť.

Ukázalo sa, že tivozanib je u gravidných potkanov teratogénny, embryotoxický a fetotoxický pri dávkach, ktoré sú 5 krát nižšie ako odporúčaná klinická dávka (u 60 kg človeka). Štúdie na gravidných králikoch nepreukázali žiadny vplyv na zdravie matiek alebo embryofetálny vývin v dávkach približne 0,6-násobku expozície v odporúčanej dávke u ľudí.

Karcinogenéza

Štúdie karcinogenity sa pri tivozanibe nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Fotivda 890 mikrogramov tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

manitol
stearát horečnatý

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
indigokarmín (E132)
žltý oxid železitý (E172)

Tlačiarenská farba (žltá)

šlak
propylénglykol
silný roztok amoniaku
oxid titaničitý (E171)
tartrazín, hliníkový lak (E102)

Tlačiarenská farba (modrá)

šlak
propylénglykol
silný roztok amoniaku
indigokarmín, hliníkový lak (E132)

Fotivda 1 340 mikrogramov tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

manitol
stearát horečnatý

Obal kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

Tlačiarsenská farba (modrá)
šlak
propylénglykol
silný roztok amoniaku
indigokarmín, hliníkový lak (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte fľašu tesne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela HDPE fľaša s detským bezpečnostným uzáverom obsahujúca 21 tvrdých kapsúl.
Každé balenie obsahuje 1 fľašu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má byť zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

Fotivda 890 mikrogramov tvrdé kapsuly
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1 340 mikrogramov tvrdé kapsuly
EU/1/17/1215/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24/08/2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15/07/2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Fotivda 890 mikrogramov tvrdé kapsuly
tivozanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát tivozaníbium-chloridu ekvivalentný 890 mikrogramom tivozanibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tartrazín. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte fľašu tesne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1215/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Fotivda 890 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FLEAŠI**

1. NÁZOV LIEKU

Fotivda 890 mikrogramov tvrdé kapsuly
tivozanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát tivozaníbiu-chloridu ekvivalentný 890 mikrogramom tivozanibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tartrazín, ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte fľašu tesne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. UNIKÁTNÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Fotivda 1 340 mikrogramov tvrdé kapsuly
tivozanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát tivozaníbiu-chloridu ekvivalentný 1 340 mikrogramom tivozanibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

21 tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte fľašu tesne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1215/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Fotivda 1 340 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. UNIKÁTNY IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FLEAŠI**

1. NÁZOV LIEKU

Fotivda 1 340 mikrogramov tvrdé kapsuly
tivozanib

2. ÚČINNÁ LÁTKA

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát tivozaníbium-chloridu ekvivalentný
1 340 mikrogramom tivozanibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte fľašu tesne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. UNIKÁTNÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Fotivda 890 mikrogramov tvrdé kapsuly Fotivda 1 340 mikrogramov tvrdé kapsuly tivozanib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Fotivda a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Fotivdu
3. Ako užívať Fotivdu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Fotivdu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Fotivda a na čo sa používa

Účinnou látkou Fotivdy je tivozanib, ktorý je inhibítorom proteínkinázy. Tivozanib znižuje zásobovanie krvi do rakoviny, čo spomaľuje rast a šírenie rakovinových buniek. Funguje tak, že blokuje účinok bielkoviny nazývanej vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF, z anglického *vascular endothelial growth factor*). Blokovanie účinku VEGF zabraňuje tvorbe nových krvných ciev.

Fotivda sa používa na liečbu dospelých s pokročilým karcinómom obličiek. Používa sa vtedy, keď sa iné liečby, ako napríklad interferón-alfa alebo interleukín-2, ešte nepoužili alebo vám nepomohli zastaviť ochorenie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Fotivdu

Neužívajte Fotivdu:

- Ak ste alergický na tivozanib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- Ak užívate ľubovník bodkovaný (tiež známy ako *Hypericum perforatum*, rastlinný liek používaný na liečbu depresie a úzkosti).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Fotivdu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- Ak máte **vysoký krvný tlak**.
Fotivda môže zvýšiť váš krvný tlak. Váš lekár vám bude pravidelne merať krvný tlak a ak bude príliš vysoký, môže vám buď podať liek na zníženie krvného tlaku, alebo znížiť dávku Fotivdy. Ak však váš krvný tlak ostane príliš vysoký, lekár sa môže rozhodnúť prerušiť alebo ukončiť liečbu Fotivdou. Ak už užívate liek na liečbu vysokého krvného tlaku a váš lekár znižuje dávku Fotivdy alebo preruší alebo zastaví liečbu, bude vám treba pravidelne kontrolovať krvný tlak, či nie je nízky.
- ak máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlínu v stene krvnej cievy.
- Ak ste mali problémy s **krvnými zrazeninami**.
Liečba Fotivdou môže zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín (trombov) vo vašich krvných cievach, ktoré sa môžu uvoľniť a preniesť sa do krvného obehu, kde sa zablokuje ďalšia cieva. Informujte svojho lekára, ak ste niekedy mali nasledovné:
 - krvná zrazenina v pľúcach (kašeľ, bolesť na hrudníku, náhla dýchavičnosť alebo vykašliavanie krvi);
 - krvná zrazenina v nohách alebo v rukách, oku alebo mozgu (bolesť alebo opuch rúk alebo nôh, zhoršené videnie alebo zmeny v duševnom stave);
 - mŕtvica alebo prejavy a príznaky „mini-mŕtvice“ (prechodný ischemický záchvat);
 - srdcový infarkt;
 - vysoký krvný tlak;
 - cukrovka;
 - veľká operácia;
 - viacnásobné zranenia, ako sú zlomené kosti a poškodenie vnútorných orgánov;
 - neschopnosť pohybovať sa dlhý čas;
 - srdcové zlyhanie, ktoré môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo opuchy členku;
 - neschopnosť dýchať, modrá farba kože, končekov prstov alebo pier, nepokoj, úzkosť, zmätenosť, zmenené vedomie alebo schopnosť vnímať, rýchle, plytké dýchanie, rýchly tep srdca alebo nadmerné potenie.
- Ak máte alebo ste mali niektorý z týchto príznakov alebo ak ste liečený na srdcové zlyhanie:
 - dýchavičnosť (dyspnoe), keď sa namáhate alebo keď si ľahnete;
 - pocit slabosti a únavy;
 - opuch (edém) na nohách, členkoch a chodidlách;
 - zhoršená schopnosť cvičenia;
 - pretrvávajúci kašeľ alebo sipot s bielym alebo ružovým krvou zafarbeným hlienom.Prejavy a príznaky srdcového zlyhania sa budú sledovať počas užívania lieku. Ak je to potrebné, váš lekár vám môže znížiť dávku Fotivdy alebo túto liečbu prerušiť alebo zastaviť.
- Ak máte alebo sa liečite na **nezvyčajnú rýchlosť a rytmus srdcového tepu (arytmiu)**. Váš lekár bude sledovať účinok Fotivdy na vaše srdce pomocou záznamu elektrickej aktivity vášho srdca (elektrokardiogram) alebo pomocou merania hladiny vápnika, horčíka a draslíka počas liečby.
- Ak máte **problémy s pečeňou**.
Váš lekár bude pravidelne sledovať, ako dobre funguje vaša pečeň pred a počas liečby Fotivdou (napr. krvnými testami) a v prípade potreby môže znížiť ako často užívate Fotivdu.
- Ak máte **problémy so štítnou žľazou alebo používate lieky na liečbu ochorenia štítnej žľazy**. Liečba Fotivdou môže spôsobiť, že štítna žľaza bude fungovať horšie ako obvykle. Váš lekár bude pravidelne sledovať, ako dobre funguje vaša štítna žľaza pred a počas liečby Fotivdou (napr. krvnými testami).

Porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou počas užívania Fotivdy:

- Ak máte **dýchavičnosť alebo opuchy členku**.
Okamžite to povedzte svojmu lekárovi, pretože to môžu byť príznaky srdcového zlyhania. Váš lekár to bude monitorovať a v závislosti od závažnosti môže znížiť vašu dávku Fotivdy alebo prerušiť alebo ukončiť liečbu Fotivdou.
- Ak ste mali problémy s **krvácáním**.
Liečba Fotivdou môže zvýšiť riziko krvácania. Ak sa u vás vyskytnú problémy s krvácaním (s bolestivým opuchnutým žalúdkom (bruchom), vracaním krvi, vykašliavaním krvi, čiernou stolicou, krvou v moči, bolesťami hlavy alebo zmenami v duševnom stave), okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Liečbu Fotivdou možno bude potrebné dočasne zastaviť.
- Ak laboratórne testy ukážu, že **máte vo vašom moči bielkovinu**,
Váš lekár to bude sledovať na začiatku liečby a počas liečby. V závislosti od výsledkov môže váš lekár znížiť vašu dávku Fotivdy alebo túto liečbu prerušiť alebo zastaviť.
- Ak máte ochorenie mozgu nazývané **syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES, z anglického posterior reversible encephalopathy syndrome)**
Okamžite to povedzte svojmu lekárovi, ak máte príznaky, ako sú bolesti hlavy, záchvat, nedostatok energie, zmätenosť, slepota alebo iné zrakové a neurologické poruchy, ako je slabosť ruky alebo nohy. Ak sa diagnostikuje PRES, váš lekár liečbu Fotivdou ukončí.
- Ak je **koža na dlaniach a chodidlách** suchá, popraskaná, šupinatá alebo sa odlupuje, alebo cítite pichanie alebo brnenie,
Môžu to byť príznaky stavu nazývaného kožná reakcia ruky-nohy. Váš lekár bude tento stav liečiť a v závislosti od závažnosti môže znížiť dávku Fotivdy alebo túto liečbu prerušiť alebo zastaviť.
- Ak máte príznaky **gastrointestinálnej perforácie alebo tvorbu fistule** (tvorba diery v žalúdku alebo črevách alebo nezvyčajné priechody tvoriace sa medzi časťami čreva), ako sú závažná bolesť brucha, zimnica, horúčka, nevoľnosť, vracanie alebo bolestivé upchatie čriev, hnačka alebo krvácanie konečníka.
Počas liečby Fotivdou váš doktor bude pravidelne sledovať tieto príznaky.
- Ak potrebujete **operáciu alebo inú formu zákroku**,
Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste dočasne prerušili užívanie Fotivdy, ak máte operáciu alebo zákrok, pretože by mohla mať vplyv na hojenie rán.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte Fotivdu deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Tento liek nebol skúmaný u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a Fotivda

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať akékoľvek iné lieky, povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa aj rastlinné lieky a iné lieky, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Pri užívaní niektorých liekov môže Fotivda fungovať horšie. Informujte svojho lekára, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov: Môžu sa rozhodnúť zmeniť vám liek:

- dexametazón (kortikosteroid na zníženie zápalu a liečbu porúch imunitného systému);
- rosuvastatín (liek používaný na zníženie hladiny cholesterolu v krvi);
- fenobarbital, fenytoín, karbamazepín (používa sa na liečbu epilepsie);
- nafcilín, rifampicín, rifabutín, rifapentín (antibiotiká);
- ľubovník bodkovaný (tiež známy ako *Hypericum perforatum*, rastlinný liek používaný na liečbu depresie a úzkosti), pretože tento rastlinný liek nesmiete užívať v rovnakú dobu ako Fotivdu.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- **Neužívajte Fotivdu, ak ste tehotná.** Porozprávajte sa so svojim lekárom, ktorý bude s vami diskutovať o rizikách užívania Fotivdy pre vás a vaše dieťa.
- Vy a váš partner musíte **používať účinnú antikoncepciu**. Ak vy alebo váš partner užívate hormonálnu antikoncepciu (tabletu, implantát alebo náplast'), **musíte** počas celej liečby a ďalší mesiac po ukončení liečby **použiť aj ďalšiu bariérovú metódu**.
- **Počas liečby Fotivdou nedojčíte**, pretože nie je známe, či účinná látka Fotivdy neprechádza do materského mlieka. Porozprávajte sa so svojim lekárom, ak už dojčíte.
- Porozprávajte sa so svojim lekárom pri plánovaní dieťaťa, pretože Fotivda môže ovplyvniť **plodnosť** mužov a žien.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Fotivda môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Vyhnite sa vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov, ak sa cítite slabý, unavený alebo máte závraty. Pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Fotivda obsahuje tartrazín (E102)

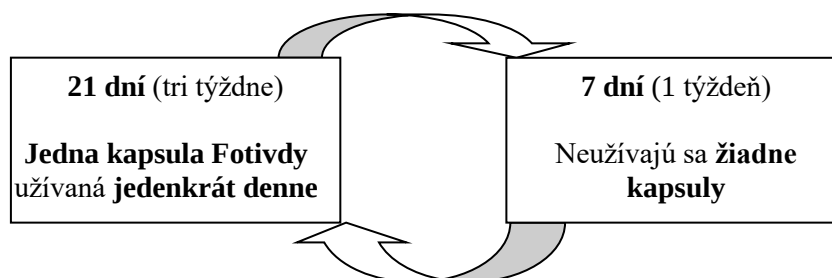
Potlačová farba používaná pri 890 mikrogramovej kapsule Fotivda obsahuje tartrazín (E102), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.

3. Ako užívať Fotivdu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka je jedna kapsula 1 340 mikrogramov Fotivda jedenkrát denne, počas 21 dní (3 týždne), po ktorej nasleduje 7-dňové (1 týždeň) obdobie, keď sa neužívajú žiadne kapsuly. Táto schéma sa opakuje v 4 týždňových cykloch.



Váš lekár vás bude pravidelne kontrolovať a budete pokračovať v užívaní lieku Fotivda, pokiaľ bude fungovať, a nebude mať neprípustné vedľajšie účinky.

Znížená dávka

V prípade závažných vedľajších účinkov sa môže váš lekár rozhodnúť prerušiť liečbu Fotivdou a/alebo znížiť dávku na:

Jedna kapsula Fotivdy 890 mikrogramov, užívaná jedenkrát denne počas 21 dní (3 týždne), po ktorej nasleduje 7-dňové (1 týždeň) obdobie, kedy nie sú užívané kapsuly.

Táto schéma sa opakuje v 4 týždňových cykloch.

Problémy s pečeňou

Ak máte **problémy s pečeňou**, lekár môže znížiť to, ako často dávku užívate na každý druhý deň (to znamená jednu kapsulu 1 340 mikrogramov každý druhý deň).

Užívanie s jedlom a nápojmi

Fotivda sa musí užívať s pohárom vody a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Prehltnite kapsulu celú. Predtým, než prehltnete kapsulu, neprežúvajte ju, nerozpúšťajte ani neotváraťte.

Ak užijete viac Fotivdy, ako máte

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak ste užili viac ako predpísanú dávku 1 kapsulu denne.

Užitie príliš veľkého množstva Fotivdy vedie k väčšej pravdepodobnosti vzniku vedľajších účinkov alebo k tomu, že vedľajšie účinky budú závažnejšie, najmä vysoký krvný tlak. **Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**, ak sa u vás objaví zmätok, zmeny v duševnom stave alebo bolesti hlavy. To sú všetko príznaky vysokého krvného tlaku.

Ak zabudnete užiť Fotivdu

Ak ste vynechali užívanie kapsuly, **neužívajte** náhradnú kapsulu. Pokračujte v užívaní ďalšej dávky v obvyklom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú kapsulu.

Ak po užití Fotivdy vraciate, **neužívajte** náhradnú kapsulu. Pokračujte v užívaní ďalšej dávky v obvyklom čase.

Ak prestanete užívať Fotivdu

Neprestaňte užívať tento liek, pokiaľ vám to lekár nepovie. Ak prestanete užívať kapsuly, môže sa váš stav zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vážne vedľajšie účinky

Vysoký krvný tlak je najzávažnejším a veľmi častým vedľajším účinkom (pozri tiež časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že máte **vysoký krvný tlak**. Príznaky zahŕňajú silnú bolesť hlavy, rozmazané videnie, dýchavičnosť, zmeny vo vašom duševnom stave, ako napríklad pocit úzkosti, zmätenosť alebo dezorientácia

Počas liečby Fotivdou vám lekár bude pravidelne kontrolovať váš krvný tlak. Ak sa u vás rozvinie vysoký krvný tlak, lekár vám môže predpísať liek na liečbu vášho vysokého krvného tlaku, znížiť dávku Fotivdy alebo zastaviť liečbu Fotivdou.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- ťažkosti pri rozprávaní;
- hnačka;
- strata chuti do jedla, zníženie telesnej hmotnosti;
- bolesť hlavy;
- problémy s dýchaním, dýchavičnosť počas záťaže (cvičenia), kašeľ;
- únava, neobvyklá slabosť, bolesť (vrátane bolesti v ústach, kostiach, končatinách, boku, slabínach a nádorovej bolesti);
- zápal v ústach, mierna bolesť alebo nepríjemné pocity v ústach, pocit nevoľnosti; bolesti, nepríjemné pocity a napätie v žalúdku;

- syndróm ruka-noha so začervenaním kože, opuchom, necitlivosťou a olupovaním kože na dlaniach a chodidlách;
- bolesť chrbta;
- únava a nedostatok energie.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- znížená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť príznaky ako únava, letargia, svalová slabosť, pomalý srdcový tep, prírastok hmotnosti;
- nespavosť;
- porucha nervov vrátane necitlivosti, mravčenia, citlivej kože alebo necitlivosti a slabosti rúk a nôh;
- poruchy zraku vrátane rozmazaného videnia;
- rýchly srdcový pulz, napätie na hrudi, srdcový infarkt/znížený prietok krvi srdcom, krvná zrazenina v tepne (krvná cieva);
- krvná zrazenina v pľúcach. príznaky zahŕňajú kašeľ, bolesť na hrudi, náhlu dýchavičnosť alebo vykašliavanie krvi;
- krvná zrazenina v hlbokkej žile, napr. v nohe;
- veľmi vysoký krvný tlak vedúci k cievnej mozgovej príhode; začervenanie kože;
- krvácanie z nosa, nádcha, upchatý nos;
- plynatosť, pálenie záhy, problémy s prehĺtaním a bolestivé prehĺtanie, bolesť v krku, pocit plného (nafúknutého) žalúdka, opuch a bolestivosť jazyka, zapálené bolestivé d'asna a/alebo krvácanie d'asien;
- zmeny chuti alebo strata chuti;
- závrat, zvonenie v ušiach, závrat a pocit točenia (vertigo);
- krvácanie, napr. do mozgu, z úst, d'asien, pľúc, žalúdka, vredov čreva, ženských pohlavných orgánov, konečníka, nadobličky;
- vykašliavanie krvi; zvracanie krvi;
- bledosť a únava z nadmerného krvácania;
- vracanie; tráviace ťažkosti; zápcha; sucho v ústach;
- svrbivá koža; vyrážky; svrbenie tela; odlupovanie kože; suchá koža; strata vlasov; sčervenanie kože vrátane kože rúk a tela; akné;
- horúčka, bolesť na hrudi, opuch chodidiel a nôh, zimnica a nízka telesná teplota;
- bolesť kĺbov; bolesť svalov;
- zvýšené množstvo bielkovín v moči;
- nezvyčajné výsledky krvných testov pre pečeň, pankreas, obličky a štítnu žľazu;
- zápal pankreasu spôsobujúci ťažkú bolesť brucha, ktorá môže vystreľovať do chrbta.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- vyrážky s hnisom; hubové infekcie;
- ľahko vznikajúce modriny, krvácanie do kože;
- nadmerne aktívna štítna žľaza (ktorá môže spôsobiť príznaky ako zvýšená chuť do jedla, strata hmotnosti, neznášanlivosť tepla, zvýšené potenie, tras, rýchly srdcový tep); zväčšená štítna žľaza;
- zvýšenie počtu červených krviniek;
- strata pamäti;
- dočasne znížený prietok krvi do mozgu;
- vodnaté oči;
- zaľahnuté v ušiach;
- nedostatok prietoku krvi cez srdcové cievy;
- peptický vred v tenkom čreve;
- červená, opuchnutá a bolestivá koža; pľuzgierová koža; nadmerné potenie; žihľavka;
- svalová slabosť;
- opuch alebo podráždenie slizníc;
- nezvyčajný elektrokardiogram (EKG), rýchly a/alebo nepravidelný srdcový tep;

- zlyhanie srdca. príznaky zahŕňajú dýchavičnosť alebo opuch členku. opuch pľúc spôsobený hromadením tekutiny.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES). Príznaky zahŕňajú bolesť hlavy, záchvaty, nedostatok energie, zmätenosť, slepotu alebo iné poruchy zraku a neurologické poruchy.

Neznáme (z dostupných údajov)

- Zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (aneurizmy a arteriálne disekcie).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Fotivdu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte fľašu tesne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Fotivda obsahuje

Fotivda 890 mikrogramov tvrdé kapsuly

Liečivo je tivozanib. Každá kapsula obsahuje monohydrát tivozaníbiu-chloridu, čo zodpovedá 890 mikrogramom tivozaníbiu.

Ďalšie zložky sú:

- *Obsah kapsuly:* manitol, stearát horečnatý.
- *Obal kapsuly:* želatína, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132), žltý oxid železitý (E172).
- *Tlačiarenská farba, žltá:* šelak, propylénglykol, silný roztok amoniaku, oxid titaničitý (E171), tartrazín, hliníkový lak (E102) (pozri časť 2 „Fotivda obsahuje tartrazín (E102)“).
- *Tlačiarenská farba, modrá:* šelak, propylénglykol, silný roztok amoniaku, indigokarmín, hliníkový lak (E132).

Fotivda 1 340 mikrogramov tvrdé kapsuly

Liečivo je tivozanib. Každá kapsula obsahuje monohydrát tivozaníbiu-chloridu, čo zodpovedá 1 340 mikrogramom tivozaníbiu.

Ďalšie zložky sú:

- *Obsah kapsuly:* manitol, stearát horečnatý.
- *Obal kapsuly:* želatína, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172).
- *Tlačiarenská farba, modrá:* šelak, propylénglykol, silný roztok amoniaku, indigokarmín, hliníkový lak (E132).

Ako vyzerá Fotivda a obsah balenia

Tvrdé kapsuly Fotivdy 890 mikrogramov majú tmavomodré nepriehľadné viečko a jasnožlté nepriehľadné telo, s potlačou „TIVZ“ so žltým atramentom na viečku a s „LD“ s tmavomodrým atramentom na tele.

Tvrdé kapsuly Fotivdy 1 340 mikrogramov majú jasnožlté nepriehľadné viečko a jasnožlté nepriehľadné telo, s potlačou „TIVZ“ s tmavomodrým atramentom na viečku a s potlačou „SD“ s tmavomodrým atramentom na tele.

Fotivda 890 mikrogramov a Fotivda 1 340 mikrogramov sú dostupné ako balenia po 21 kapsúl vo fľašiach z HDPE-s detským bezpečnostným uzáverom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.