

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Fotivda 890 микрограма твърди капсули  
Fotivda 1 340 микрограма твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

### Fotivda 890 микрограма твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа тивозанибов хидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 890 микрограма тивозаниб (tivozanib).

### *Помощни вещества с известно действие*

Всяка твърда капсула съдържа следи от тартразин (E102) (8-12% от състава на жълтото мастило) (вж. точка 4.4).

### Fotivda 1 340 микрограма твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа тивозанибов хидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 1 340 микрограма тивозаниб (tivozanib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула

### Fotivda 890 микрограма твърди капсули

Твърда капсула с тъмносино непрозрачно капаче и яркожълто непрозрачно тяло, с буквите „TIVZ“, напечатани върху капачето с жълто мастило, и „LD“, напечатани върху тялото с тъмносино мастило.

### Fotivda 1 340 микрограма твърди капсули

Твърда капсула с яркожълто непрозрачно капаче и яркожълто непрозрачно тяло, с буквите „TIVZ“, напечатани върху капачето с тъмносино мастило, и „SD“, напечатани върху тялото с тъмносино мастило.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Fotivda е показан за лечение от първа линия при възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином (renal cell carcinoma, RCC) и при възрастни пациенти, които не са лекувани с инхибитор на VEGFR и mTOR инхибитор след прогресия на заболяването, след едно предходно лечение с цитокини за авансирал RCC.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Fotivda трябва да се наблюдава от лекар с опит в прилагането на противоракова терапия.

## Дозировка

Препоръчителната доза тивозаниб е 1 340 микрограма един път дневно в продължение на 21 дни, последвано от 7-дневен период на почивка, което съставлява един пълен терапевтичен цикъл от 4 седмици.

Тази терапевтична схема трябва да се продължи до прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност.

Не трябва да се приема повече от една доза Fotivda на ден.

### *Промяна на дозата*

Появата на нежелани реакции може да наложи временно прекъсване на терапията и/или намаляване на дозата тивозаниб (вж. точка 4.4). В основното проучване дозата е намалена при събитие от степен 3 и е прекъсната при събитие от степен 4.

Когато се налага намаляване на дозата, дозата тивозаниб може да се намали на 890 микрограма едни път дневно при обичайната терапевтична схема от 21 дни на прилагане, последвано от 7-дневен период на почивка.

### *Пропусната доза*

В случай на пропусната доза не трябва да се приема заместваща доза с цел да се компенсира забравената. Следващата доза трябва да бъде приета в следващото планирано време по график.

В случай на повръщане не трябва да се приема заместваща доза; следващата доза трябва да бъде приета в следващото планирано време по график.

## Специални популации

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на тивозаниб при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни. Няма съответно приложение на тивозаниб в педиатричната популация за показанието авансирал бъбречноклетъчен карцином.

### *Пациенти в старческа възраст*

Не се налага промяна на дозата при пациенти на 65-годишна възраст или по-възрастни (вж. точки 4.4 и 5.1).

### *Пациенти с бъбречно увреждане*

При пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2) не се налага промяна на дозата. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, поради ограничен опит, както и при пациенти на диализа, тъй като липсва опит с тивозаниб при тази популация пациенти.

### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Всички пациенти трябва да имат оценка на чернодробните функционални показатели, включващи аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST), билирубин и алкална фосфатаза (AP) за определяне на чернодробната функция преди началото и по време на терапията с тивозаниб.

Тивозаниб не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Пациенти с умерено чернодробно увреждане трябва да се лекуват само с една капсула тивозаниб от 1 340 микрограма през ден, тъй като те може да са с повишен риск от нежелани реакции поради увеличената експозиция при дозата от 1 340 микрограма всеки ден (вж. точка 4.4 и точка 5.2). Промяна на дозата не се налага при прилагане на тивозаниб при пациенти с леко чернодробно увреждане. Тивозаниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане при стриктно проследяване на поносимостта.

## Начин на приложение

Fotivda е за перорално приложение.

Fotivda може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Капсулите трябва да се гълтат цели с чаша вода и не трябва да се отварят.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременен прием с растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Хипертония

При клинични проучвания с тивозаниб има случаи на хипертония (включително тежка персистираща хипертония) (вж. точка 4.8). При около една трета от пациентите хипертония се развива през първите 2 месеца от терапията. Кръвното налягане трябва да се контролира стриктно преди започване на терапията с тивозаниб. По време на терапията пациентите трябва да се проследяват за хипертония и да бъдат лекувани според случая с антихипертензивна терапия в съответствие със стандартните медицински практики. При случаи на персистираща хипертония, въпреки прилагането на антихипертензивна терапия, дозата тивозаниб трябва да бъде намалена или терапията да бъде прекъсната и започната отново с по-ниска доза след овладяването на кръвното налягане според клиничната преценка (вж. точка 4.2). Трябва да се обмисли прекратяване на терапията в случай на персистираща тежка хипертония, синдром на обратима задна енцефалопатия (вижте по-долу) или други усложнения, свързани с хипертония. При пациенти, приемащи антихипертензивен лекарствен продукт, проследяването за хипотония при временно прекъсване или прекратяване на приема на тивозаниб трябва да продължи.

#### Артериални тромбоемболични събития

При клиничните проучвания с тивозаниб има настъпили артериални тромбоемболични събития (АТЕs) (вж. точка 4.8). Рисковите фактори за АТЕ включват малигнени заболявания, възраст > 65 години, хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, хиперхолестеролемия, както и предшестващо тромбоемболично заболяване. Тивозаниб не е проучен при пациенти с АТЕ през 6-те месеца, предхождащи началото на клиничното проучване. Тивозаниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, при които има риск или са с анамнеза за такива събития (например инфаркт на миокарда, инсулт).

#### Венозни тромбоемболични събития

При клиничните проучвания с тивозаниб са съобщени венозни тромбоемболични събития (VTEs), включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза (вж. точка 4.8). Рисковите фактори за настъпване на VTEs включват големи операции, множествени травми, предходни VTEs, старческа възраст, затлъстяване, сърдечна или дихателна недостатъчност, както и продължително обездвижване. Тивозаниб не е проучен при пациенти с VTE през 6-месечния период преди началото на клиничното проучване. Решението за терапията, особено при пациенти с риск от VTEs, трябва да се базира на оценката на ползите/рисковете за конкретния пациент.

#### Сърдечна недостатъчност

При клиничните проучвания с тивозаниб като монотерапия за лечението на пациенти с бъбречноклетъчен карцином (RCC) е съобщена сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.8). Признаците или симптомите за сърдечна недостатъчност трябва да се проследяват периодично по време на лечението с тивозаниб. Овладяването на сърдечната недостатъчност може да наложи временно прекъсване или окончателно прекратяване и/или намаляване на дозата на

терапията с тивозаниб, плюс лечение на потенциалните основни причини за сърдечна недостатъчност, например хипертония.

#### Хеморагия

При клиничните проучвания с тивозаниб се съобщават събития на хеморагия (вж. точка 4.8). Тивозаниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, при които има риск или са с анамнеза, свързана с кръвоизливи. При необходимост от медицинска намеса в случай на кръвоизлив приемът на тивозаниб трябва временно да се прекъсне.

#### Протеинурия

Протеинурия се съобщава при клиничните проучвания с тивозаниб (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяването за протеинурия преди началото и периодично по време на лечението. При пациенти, които развиват Степен 2 ( $> 1,0-3,4$  g/24 часа) или Степен 3 ( $\geq 3,5$  g/24 часа) на протеинурия (Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния Онкологичен институт [NCI CTCAE]), дозата тивозаниб трябва да бъде намалена или терапията трябва да бъде временно прекъсната. Ако пациентът развие протеинурия Степен 4 (нефротичен синдром), терапията с тивозаниб трябва да бъде окончателно преустановена. Високото кръвно налягане е един от рисковите фактори за протеинурия.

#### Хепатотоксичност

При клиничните проучвания с тивозаниб се съобщават повишени нива на ALT, AST и билирубин (вж. точка 4.8). Преобладаващата част от повишените нива на AST и ALT не са придружени от съпътстващи повишени нива на билирубина. AST, ALT, билирубин и AP трябва да се проследяват преди началото и периодично по време на терапията с тивозаниб поради потенциален риск от хепатотоксичност (вж. точка 4.2).

Тивозаниб не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### Синдром на обратима задна енцефалопатия (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

При клиничните проучвания е потвърден един случай на PRES след терапия с тивозаниб (вж. точка 4.8). PRES е неврологично заболяване, което може да има признаци като главоболие, припадък, летаргия, объркване, слепота и други визуални и неврологични смущения. Може да е налице от лека до тежка хипертония. Необходимо е образно изследване с магнитен резонанс, за да се потвърди диагнозата PRES. Приемът на тивозаниб трябва да бъде преустановен при пациенти, развиващи признаци или симптоми на PRES. Не е известно доколко е безопасно възобновяването на терапията с тивозаниб при пациенти, които са имали PRES и тивозаниб трябва да се прилага само с повишено внимание при тези пациенти.

#### Кожна реакция „ръка-крак“ (Hand foot skin reaction, HFSR)

При клинични проучвания с тивозаниб се съобщава кожна реакция „ръка-крак“ (палмарно-плантарна еритродизестезия). Повечето събития при петте проучвания на монотерапия при бъбречноклетъчен карцином са Степен 1 или 2 по CTC ( $\geq$  Степен 3 по CTC е наблюдавана при  $< 2\%$  от пациентите, лекувани с тивозаниб) и не са настъпили никакви сериозни събития (вж. точка 4.8). Овладяването на състоянието при пациенти с HFSR може да включва локално лечение за облекчаване на симптомите, като се обмисли временно прекъсване и/или намаляване на терапевтичната доза или при тежките или персистиращи случаи – за окончателно прекратяване на терапията.

#### Удължен QT интервал

При клиничните проучвания с тивозаниб се съобщава удължен QT/QTc интервал (вж. точка 4.8 и точка 5.1). Удължаването на QT/QTc интервала може да доведе до повишен риск от вентрикуларна аритмия. Препоръчва се прилагането на тивозаниб да става с повишено внимание при пациенти с анамнеза за удължен QT интервал или други релевантни предходни сърдечни заболявания, както и при онези, приемащи други лекарства, за които е известно че увеличават QT интервала. На изходно ниво, както и периодично се препоръчва проследяване на електрокардиограмите и поддържане на електролитите (например калций, магнезий, калий) в нормални граници.

#### Гастроинтестинална (ГИ) перфорация/фистула

Препоръчва се периодически проследяване на симптомите на ГИ перфорация или фистула по време на терапията с тивозаниб, както и прилагането на тивозаниб да става с повишено внимание при пациенти в риск от ГИ перфорация или фистула.

#### Усложнения при заздравяване на раните

Като предпазна мярка се препоръчва временно прекъсване на терапията с тивозаниб при пациенти, подложени на големи хирургически намеси. Решението за възобновяване на терапията с тивозаниб след хирургичното лечение трябва да се базира на клинична преценка за адекватното заздравяване на раните.

#### Хипотиреоидизъм

При клиничните проучвания с тивозаниб се съобщава за хипотиреоидизъм (вж. точка 4.8). Поява на хипотиреоидизъм се наблюдава по всяко време на терапията с тивозаниб, като той се развива дори на ранен етап от терапията – два месеца след началото ѝ. Рисквите фактори за хипотиреоидизъм включват анамнеза за хипотиреоидизъм и използването на антитиреоидни лекарства. Функцията на щитовидната жлеза трябва да се проследява преди началото, както и периодически през целия курс на терапия с тивозаниб. Хипотиреоидизмът се лекува в съответствие със стандартната медицинска практика.

#### Пациенти в старческа възраст

Дисфония, диария, умора, понижено телесно тегло, понижен апетит и хипотиреоидизъм настъпват по-често при пациенти на възраст  $\geq 65$ . Медицинските специалисти трябва да знаят, че има вероятност пациентите в старческа възраст да са изложени на повишен риск от нежелани реакции.

#### Тартразин

Fotivda 890 микрограма твърди капсули съдържат тартразин (E102), който може да предизвика алергични реакции.

#### Аневризми и артериални дисекации

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекации. Преди започването на лечение с Fotivda трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Противопоказания за съпътстваща употреба

Противопоказано е да се използват растителните препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Ако пациентът вече е започнал прием на жълт кантарион, той трябва да се прекрати преди началото на терапията с тивозаниб. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да продължи най-малко 2 седмици след спиране на терапията с жълт кантарион (вж. точка 4.3).

#### Силни индуктори на CYP3A4

В едно клинично проучване при здрави доброволци едновременният прием на единична доза от 1 340 микрограма тивозаниб със силен индуктор на CYP3A4 в стационарно състояние (рифампин 600 mg един път дневно) намалява средния полуживот на тивозаниб от 121 на 54 часа, което се свързва с намаляване на стойността на  $AUC_{0-\infty}$  на единичната доза от 48% в сравнение с  $AUC_{0-\infty}$  в отсъствието на рифампин. Средните  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24hr}$  не се повлияват в значителна степен (съответно 8% увеличение и 6% намаление). Клиничните ефекти на силните индуктори на CYP3A4 при многократно прилагане всеки ден на тивозаниб не са проучени, но е възможно средното време за достигане на стационарно състояние и средната серумна концентрация в стационарно състояние на тивозаниб да намалее поради намаляването на полуживота. Препоръчително е, ако тивозаниб се прилага съпътстващо със силни индуктори на CYP3A4, той да се прилага с повишено внимание.

Не се очаква умерените индуктори на СYP3A4 да имат клинично значим ефект върху експозицията на тивозаниб.

#### СYP3A4 инхибитори

При едно клинично проучване при здрави доброволци едновременният прием на тивозаниб с мощен СYP3A4 инхибитор, кетоконазол (400 mg един път дневно), не оказва влияние върху серумните концентрации на тивозаниб ( $C_{max}$  или AUC); следователно, няма вероятност експозицията на тивозаниб да се промени от СYP3A4 инхибитори.

#### Лекарствени продукти, за които абсорбцията в тънките черва се ограничава от BCRP

Тивозаниб инхибира транспортния протеин BCRP *in vitro*, но клиничната значимост на тази находка е неизвестна (вж. точка 5.2). Необходимо е повишено внимание ако тивозаниб се приема едновременно с розувастатин. Като алтернатива може да се помисли за друг статин, чиято абсорбция в тънките черва не се ограничава от BCRP. Пациенти, приемащи перорално субстрат на BCRP с клинично значимо взаимодействие на ниво ефлукс в чревния тракт трябва да осигурят подходящ времеви прозорец (например 2 часа) между приема на тивозаниб и субстрат на BCRP.

#### Контрацептиви

Засега не е известно дали тивозаниб може да понижи ефективността на хормоналните контрацептиви и следователно, жените използващи хормонални контрацептиви, трябва да използват допълнително и бариерен метод (вж. точка 4.6).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъжете и жените

Жените с детероден потенциал трябва да избягват да забременяват, докато приемат тивозаниб. Партньорките на мъже пациенти, които приемат тивозаниб също трябва да избягват да забременяват. Мъжете и жените пациенти и техните партньори трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на терапията, както и минимум един месец след приключването ѝ. Засега не е известно дали тивозаниб може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви и следователно, жените използващи хормонални контрацептиви, трябва да използват допълнително и бариерен метод.

#### Бременност

Липсват данни от употребата на тивозаниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Тивозаниб не трябва да се прилага по време на бременност. Ако тивозаниб се прилага по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема тивозаниб, потенциалният риск за плода трябва да ѝ бъде обяснен.

#### Кърмене

Не е известно дали тивозаниб се екскретира в кърмата, но това е възможно. Поради възможност за тивозаниб-медирирани нежелани реакции при кърмачетата на естествено хранене, жените не трябва да кърмят, докато приемат тивозаниб.

#### Фертилитет

Проучванията при животни показват, че фертилитета при мъжките и женските може да бъде засегнат от терапията с тивозаниб (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тивозаниб може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да внимават при шофиране или работа с машини, ако имат астения, умора и/или замаяност по време на терапията с тивозаниб (вж. точка 4.8).

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Сборните данни от 674 пациенти с авансирал RCC, които са продължили с приема на тивозаниб като начална терапия в петте основни проучвания на монотерапия при RCC са оценени цялостно по отношение на безопасността и поносимостта към тивозаниб.

Най-важната сериозна нежелана реакция е хипертония.

Най-често срещаните нежелани реакции, независимо от степента, включват хипертония (47,6%), дисфония (26,9%), умора (25,8%) и диария (25,5%).

В петте основни проучвания на монотерапия при RCC приемът на тивозаниб е прекратен при общо 20 пациенти (3%) поради нежелани реакции, най-често поради хипертония (0,4%), персистираща тежка хипертония (0,3%) или остър инфаркт на миокарда (0,3%). Най-честите нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата/прекратяване на тивозаниб са хипертония (4,7%), диария (3,1%), умора (1,8%).

При пациенти, приемащи тивозаниб като начална терапия, са налице три случая на нежелани реакции с летален изход; един с неконтролирана хипертония при предполагаемо предозиране (вж. точка 4.9) и два са съобщени само като смъртни случаи.

### Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, настъпили при пациенти, продължили да приемат тивозаниб като начална терапия в петте проучвания при монотерапия при RCC, са обобщени и изброени по системно-органен клас (SOC) по MedDRA и честотата. Честотата се определя както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всеки SOC нежеланите реакции са представени в низходящ ред на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции (представен по честота за всички нежелани събития, независимо от причината)**

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	неизвестна
Инфекции и инфестации			Гъбични инфекции Пустулозен обрив		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Тромбоцитопения  Повишен хемоглобин		
Нарушения на ендокринната система		Хипотирозидизъм	Хипертирозидизъм  Гуша <sup>1</sup>		
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Анорексия			
Психични нарушения		Инсомния			



Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	неизвестна
Нарушения на нервната система	Главоболие	Периферна невропатия <sup>2</sup> Замаяност Дисгеузия <sup>3</sup>	Преходна исхемична атака Нарушение на паметта <sup>4</sup>	Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) <sup>5</sup>	
Нарушения на очите		Зрително увреждане <sup>6</sup>	Повишено сълъзене		
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго Тинитус	Запушване на ушите		
Сърдечни нарушения		Миокарден инфаркт (остър) / исхемия <sup>7</sup> Ангина пекторис Тахикардия <sup>8</sup>	Белодробен оток Коронарна артериална недостатъчност Удължен QT интервал в електрограмата		
Съдови нарушения	Хипертония	Хеморагии <sup>9</sup> Артериална тромбоемболия <sup>10</sup> Венозна тромбоемболия <sup>11</sup> Персистираща тежка хипертония <sup>12</sup> Зачервяване <sup>13</sup>			Аневризми и артериални дисекации
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея <sup>14</sup> Дисфония Кашлица	Епистаксис Ринорея Запушване на носа			
Стомашно-чревни нарушения	Болки в корема <sup>15</sup> Гадене Разстройство Стоматит <sup>16</sup>	Панкреатит <sup>17</sup> Дисфагия <sup>18</sup> Повръщане Гастроезофагеален рефлукс Абдоминална дистензия Глосит <sup>19</sup> Гигвинит <sup>20</sup> Диспепсия Запек Сухота в устата Метеоризъм	Дуоденална язва		

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	неизвестна
Хепатобилиарни нарушения		Повишена ALT / повишена AST <sup>21</sup> Повишена гама глутамил трансфераза Повишена алкална фосфатаза в кръвта			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия / Кожна реакция „ръка-крак“ (PPE/HFS)	Лющене на кожата Еритема <sup>22</sup> Пруритус <sup>23</sup> Алопеция Обриви <sup>24</sup> Акне <sup>25</sup> Суша кожа	Уртикария Дерматит <sup>26</sup> Хиперхидроза Ксеродермия		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болки в гърба	Артралгия Миалгия Мускулно-скелетна болка в гърдите	Мускулна слабост		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Протеинурия Повишен кръвен креатинин			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка <sup>27</sup> Астения Умора	Болка в гърдите <sup>28</sup> Втрисане <sup>29</sup> Пирексия Периферен оток	Възпаление на лигавицата		
Изследвания	Намалено телесно тегло	Повишена амилаза Повишена липаза Повишен тироид-стимулиращ хормон			

Нежеланите реакции от клиничните проучвания са представени по честота за всички нежелани събития независимо от причината.

Следните термини са комбинирани:

- 1 Гуша, включително гуша и токсична нодуларна гуша.
- 2 Периферна невропатия, включително хиперестезия, хипоестезия, мононевропатия, периферна невропатия, периферно сензорна невропатия и парестезия.
- 3 Дисгеузия, включително агеузия, дисгеузия и хипогеузия.
- 4 Увреждане на паметта, включително амнезия и нарушаване на паметта.

- 5 PRES не е наблюдаван при пациенти лекувани с тивозаниб при петте проучвания при RCC-монотерапия. При един пациент е настъпила PRES от четвърта степен и хипертония при Проучване AV-951-09-901.
- 6 Зрително увреждане, включително намалена зрителна острота, замъглено зрение и влошаване на зрението.
- 7 Инфаркт на миокарда (остър) / исхемия, включително остър инфаркт на миокарда, исхемия и инфаркт на миокарда.
- 8 Тахикардия, включително синусова тахикардия, суправентрикуларна тахикардия, тахикардия и пароксизмална тахикардия.
- 9 Хеморагия, включително надбъбречна хеморагия, анална хеморагия, кръвоизлив от маточната шийка, кръвоизлив от дуоденална язва, гингивално кървене, хематемеза, хемоптиза, хеморагична анемия, хеморагичен ерозивен гастрит, хеморагичен инсулт, хеморагия на устната кухина, белодробна хеморагия и хеморагия на дихателните пътища.
- 10 Артериална тромбоемболия, включително остър инфаркт на миокарда, артериална тромбоза, тромбоза на илиачните артерии, исхемичен инсулт, инфаркт на миокарда и преходна исхемична атака.
- 11 Венозна тромбоемболия, включително дълбока венозна тромбоза, венозна емболия и белодробна емболия.
- 12 Персистираща тежка хипертония, включително хипертонична криза.
- 13 Зачервяване, включително зачервяване и горещи вълни.
- 14 Диспнея включително диспнея и диспнея поради усилие.
- 15 Коремна болка, включително коремен дискомфорт, болка в корема, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и твърд корем.
- 16 Стоматит, включително дискомфорт в устата, нарушения в устната кухина и стоматит.
- 17 Панкреатит включително панкреатит и остър панкреатит.
- 18 Дисфагия, включително дисфагия, одинофагия и орофарингеална болка.
- 19 Глосит, включително глосит и глосодиния.
- 20 Гингивит, включително кървене от венците, нарушения на венците, гингивална болка и гингивит.
- 21 Повишена аланин аминотрансфераза (ALT) / повишена аспартат аминотрансфераза (AST), включително повишение на ALT и повишаване на AST.
- 22 Еритем, включително еритем, генерализиран еритем и палмарен еритем.
- 23 Пруритус, включително генерализиран пруритус и пруритус.
- 24 Обрив, включително обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив и сърбящ обрив.
- 25 Акне включително акне и акнеформен дерматит.
- 26 Дерматит, включително дерматит и булозен дерматит.
- 27 Болка, включително болка в костите, болка при рак, болка в областта на хълбоците, болка в слабините, болка в устата, болка, болка в крайниците и туморна болка.
- 28 Болка в гърдите, включително болка в гърдите и несърдечна болка в гърдите.
- 29 Втрисане, включително втрисане и хипотермия.

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Хипертония*

Хипертония се съобщава като нежелана реакция при 47,6% от пациентите, приемащи тивозаниб като начална терапия; при 23,0% хипертонията е СТС  $\geq$  Степен 3. Персистиращата тежка хипертония („хипертонична криза“) е нежелана реакция при 1,0%, СТС Степен 3 или по-висока при 0,9%. Един пациент умира в резултат на неконтролирана хипертония при предполагаемо предозиране.

### *Синдром на обратима задна енцефалопатия (PRES)*

PRES (също известен като синдром на обратима задна левкоенцефалопатия (RPLS) е потвърден при един пациент без RCC след приблизително 8-седмичен прием на тивозаниб. PRES е неврологично нарушение, което може да се прояви чрез главоболие, припадък, летаргия, обърканост, слепота и други визуални и неврологични смущения. Може да е налице от умерена до тежка хипертония (вж. точка 4.4).

### *Венозна тромбоемболия*

Белодробна емболия се съобщава при пациенти (0,7%), приемащи тивозаниб като начална терапия при петте основни проучвания при монотерапия при RCC, като повечето са СТС Степен  $\geq 3$  (вж. точка 4.4). Дълбока венозна тромбоза се съобщава също при двама пациенти (0,3%), и е Степен  $\geq 3$  при един пациент (0,1%), приемащ тивозаниб като начална терапия.

### *Артериални тромбоемболични събития*

Артериалните тромбоемболични нежелани реакции при пациентите, приемащи тивозаниб като начална терапия, са исхемичен инсулт (1,0%), инфаркт на миокарда (0,7%), преходна исхемична атака (0,7%) и остър инфаркт на миокарда (0,4%), като повечето от тях са минимум СТС Степен 3, плюс тромбоза на илиачната артерия (0,1%). Няма смъртни случаи поради

артериални тромбоемболични нежелани реакции при тези, приемащи тивозаниб като начална терапия, но при един пациент, приемащ тивозаниб като втора линия на лечение, миокардният инфаркт е с летален изход.

#### *Сърдечна недостатъчност*

Белодробен оток се съобщава при двама пациенти (0,3%), приемащи тивозаниб като начална терапия в петте основни проучвания при монотерапия при RCC. И двете събития са СТС Степен 3 (вж. точка 4.4).

#### *Удължаване на QT/QTc*

Удължаване на QT се съобщава при двама пациенти (СТС Степен 2 и Степен 3) при проучването за безопасност на тивозаниб по отношение на сърдечната дейност, никоя от реакциите не е счнета за сериозна (вж. точка 4.4 и точка 5.1).

#### *Хипотиреоидизъм*

Хипотиреоидизъм се съобщава като нежелана реакция при 5,6% от пациентите по време на началната терапия и е СТС Степен 2 или по-ниска при всички случаи. Това се съобщава като сериозен случай при един пациент.

#### *Хеморагия*

Съобщават се хеморагични нежелани реакции при основните проучвания при монотерапията в началния курс на терапията (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

Двама пациенти са приели свръхдоза тивозаниб по време на проучвания при монотерапия. Един пациент с анамнеза за хипертония е получил тежка неконтролирана хипертония с летален изход, след приема на 3 дози по 1 340 микрограма тивозаниб в един ден (общо 4 020 микрограма). При втория пациент, който приема 2 дози по 1 340 микрограма тивозаниб в един ден (общо 2 680 микрограма) не настъпват нежелани реакции. Кръвното налягане трябва да се контролира добре преди започване на приема на тивозаниб, а пациентите трябва да се следят за хипертония по време на терапията (вж. точка 4.4).

В случаите на подозирано предозиране приемът на тивозаниб трябва да се прекрати и пациентът да се проследява за хипертония и да се лекува според необходимостта със стандартната антихипертензивна терапия. Не съществува специфична терапия или антидот за предозиране на тивозаниб.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори, АТС код: L01EK03

#### Механизъм на действие

Тивозаниб мощно и селективно блокира всички 3 рецептора на съдово-ендотелния растежен фактор (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR) и е доказано, че блокира различни VEGF-индуцирани биохимични и биологични отговори *in vitro*, включително

VEGF-лиганд-индуцираното фосфорилиране на всички три VEGFR 1, 2 и 3, както и пролиферацията на човешки ендотелни клетки. Следващата най-мощно инхибирана киназа е c-kit, която е 8-пъти по-ниско чувствителна към инхибиране от тивозаниб в сравнение с VEGFR 1, 2 и 3. VEGF е мощен митогенен фактор, който играе централна роля в ангиогенезата и съдовата пропускливост на туморните тъкани. Чрез блокиране на VEGF-индуцираната VEGFR активация, тивозаниб инхибира ангиогенезата и съдовата пропускливост на туморните тъкани, което води до инхибиране на туморния растеж *in vivo*.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на тивозаниб при терапията на авансирал RCC е проучена при следното рандомизирано клинично проучване.

##### *Проучване AV-951-09-301*

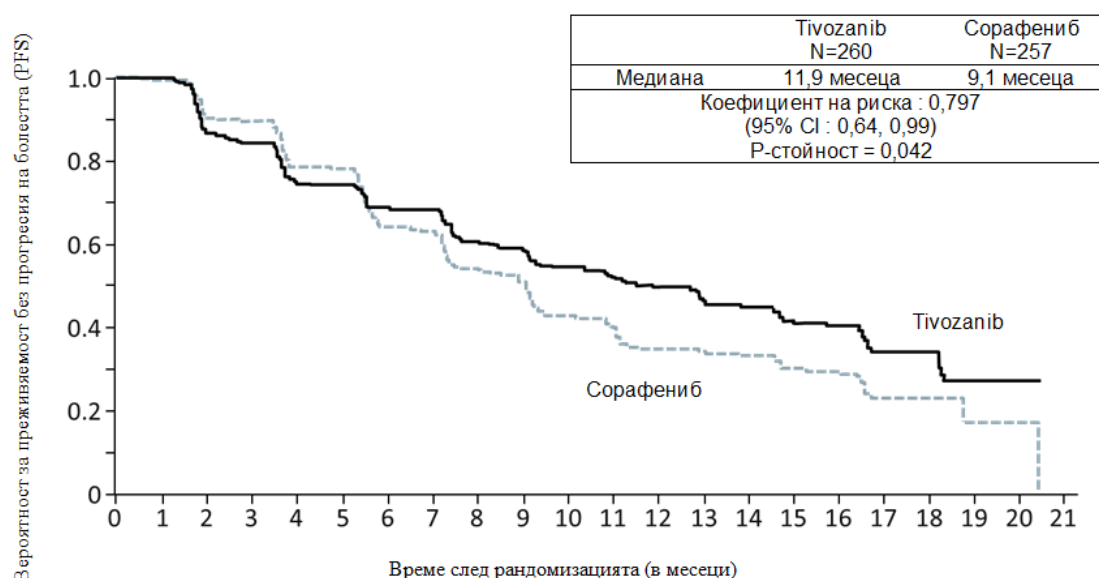
Това контролирано клинично проучване е многоцентрово, открито, международно, рандомизирано проучване Фаза 3, сравняващо тивозаниб със сорафениб при пациенти с авансирал RCC. Петстотин и седемнадесет (517) пациенти с рецидивиращ или метастатичен RCC с ясен клетъчен компонент са рандомизирани (1:1) на лечение с тивозаниб 1 340 микрограма един път дневно по схема за 3–седмична терапия, последвана от 1-седмична почивка (схема 3/1) или сорафениб 400 mg два пъти дневно. Проучването включва пациенти, които са преминали предшестваща нефректомия и които не са лекувани преди това или са имали не повече от една предшестваща системна терапия при наличие на метастази (имунотерапия/химиотерапия); предшестваща терапия с VEGF или механистична „таргет на рапамицин“ (mTOR) насочена терапия не се допуска. Преминаване в групата на тивозаниб е допуснато след прогресия на заболяването при лечение със сорафениб, дефинирана според критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST) в съответствие с протокола на отделно разширено проучване.

Първичната крайна точка на проучването е преживяемост без прогресия (progression free survival, PFS) посредством заслепен, независим преглед на образното изследване; ключовите вторични крайни точки включват обща преживяемост (overall survival, OS) и степен на обективен отговор (objective response rate, ORR) според независим преглед на образното изследване.

Популацията, предвидена за терапията (ITT), включва 517 пациенти, 260 рандомизирани на тивозаниб и 257 рандомизирани на сорафениб. Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво по принцип са добре балансирани в групите на тивозаниб и сорафениб по отношение на възраст (средна възраст 58,2 спрямо 58,4 години съответно), пол (71,2% спрямо 73,5% мъже съответно), раса (95,8% спрямо 96,9% бели съответно), географски регион (88,1% спрямо 88,7% от централна/източна Европа съответно) и предходна терапия за метастатичен RCC (69,6% спрямо 70,8% нелекувани съответно). За 30% от пациентите, получили предшестваща терапия, преобладаващата терапия е интерферон алфа като монотерапия, приложена на 75 пациенти от групата на тивозаниб и на 62 пациенти от групата на сорафениб.

Тивозаниб показва статистически значимо подобрене в PFS и ORR спрямо сорафениб при независим преглед на образното изследване (Таблица 2 и Фигура 1).

**Фигура 1: Графика на Каплан-Майер за преживяемост без прогресия, независим преглед на образното изследване (ITT популация)**



**Таблица 2: Анализ на ефикасността чрез независим преглед на образното изследване (ITT популация)**

	Тивозаниб		Сорафениб		Коефициент на риска (95% CI)	P-стойност (логаритмично трансформиран ренков тест)
Преживяемост без прогресия [медиана, в месеци (95% CI)], ITT популация	N=260	11,9 (9,3, 14,7)	N=257	9,1 (7,3, 9,5)	0,797 (0,639, 0,993) <sup>a</sup>	0,042 <sup>b</sup>
Степен на обективен отговор (95% CI), ITT популация	N=260	33,1% (27,4, 39,2)	N=257	23,3% (18,3, 29,0)		0,014 <sup>b</sup>
Преживяемост без прогресия, подгрупа - без предшестваща терапия за метастатичен RCC [медиана, в месеци (95% CI)]	N=181	12,7 (9,1, 15,0)	N=181	9,1 (7,3, 10,8)	0,756 (0,580, 0,985) <sup>г</sup>	0,037 <sup>a</sup>
Преживяемост без прогресия, подгрупа с една предшестваща терапия за метастазно заболяване [медиана, в месеци (95% CI)]	N=78	11,9 (8,0, 16,6)	N=76	9,1 (7,2, 11,1)	0,877 (0,587, 1,309) <sup>г</sup>	0,520 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Коефициент на риска при групата с тивозаниб спрямо групата със сорафениб на базата на стратифицирания модел на Сох за пропорционалност на рисковете. Стратифициращите фактори представляват броя на предшестващите терапии (0 или 1) и броя на засегнатите места/органи с метастази (1 или  $\geq 2$ ). Ако се допуснат пропорционални рискове, коефициент на риска под 1 указва намаляване на риска в полза на тивозаниб;

<sup>b</sup> p-стойност, базираща се на стратифицирания логаритмично трансформиран ренков тест. Стратифициращите фактори представляват броя на предшестващите терапии (0 или 1) и броя на засегнатите от метастази места/органи (1 или  $\geq 2$ );

<sup>c</sup> p-стойност, базираща се на стратифицираната статистика на Кохран-Мантел-Хенсцел (СМН). Стратифициращите фактори представляват броя на предшестващите терапии (0 или 1) и броя на засегнатите от метастази места/органи (1 или  $\geq 2$ );

<sup>г</sup> Анализи на коефициента на риска при групата с тивозаниб спрямо подгрупата със сорафениб, на базата на нестратифицирания модел Сох пропорционални рискове. Ако се допуснат пропорционални рискове, коефициент на риска под 1 указва намаляване на риска в полза на тивозаниб;

<sup>а</sup> p-стойност за анализите на подгрупите при нестратифициран статистически метод.

OS е ключова вторична крайна точка на основното проучване и анализът включва данни от всички рандомизирани пациенти, включително и онези на сорафениб, при които има прогресия на заболяването и са прехвърлени на тивозаниб като част от разширено проучване. При ИТТ популацията има малка числена разлика между двете групи по отношение на общата преживяемост. Медианата на OS е 28,2 месеца (95% CI 22,5, 33,0) при групата с тивозаниб в сравнение с 30,8 месеца (95% CI 28,4, 33,3) при групата със сорафениб (HR=1,147, p=0,276).

#### Пациенти в старческа възраст

При едно контролирано клинично проучване (AV-951-09-301), в което 25% от пациентите, приемали тивозаниб, са на възраст  $\geq 65$  години, като цяло не се наблюдават различия в ефикасността между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти (вж. точка 4.2). При основните проучвания при RCC някои нежелани реакции се появяват по-често при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

#### Фармакодинамични ефекти

При проучването за безопасност по отношение на сърдечната дейност на 50 пациенти с авансирани солидни тумори, лекувани с тивозаниб при доза от 1 340 микрограма дневно за 21 дни, средната промяна спрямо изходно ниво в QTcF е 6,8 ms на ден 21 от прилагането. Максималната промяна в QTcF от изходно ниво е 9,3 ms (90% CI: 5, 13.6), която настъпва 2,5 часа след прилагане на дозата от Ден 21. Промяната на централната тенденция за всички дни с измервания и във всички времеви точки е 2,2 ms. При никой от пациентите не настъпи нова промяна  $> 500$  ms в QTcF; 2 пациенти (4%) имат стойност на QTcF  $> 480$  ms. Един пациент (2%) има  $> 60$  ms промяна спрямо изходно ниво за QTcF, а 6 пациенти (12%) имат промяна от 30 ms до 60 ms спрямо изходно ниво (вж. точка 4.4 и точка 4.8).

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тивозаниб във всички подгрупи на педиатричната популация при авансирал бъбречноклетъчен карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

След перорален прием на тивозаниб пикови серумни нива се достигат след приблизително 2 до 24 часа. След единична доза от 1 340 микрограма средната стойност на  $C_{max}$  е 10,2 до 25,2 ng/ml при проучванията на здрави доброволци и пациенти.  $AUC_{0-inf}$  при единична доза при здрави доброволци, получили доза от с 1 340 микрограма тивозаниб, е 1 950 до 2 491 ng.hr/ml. След прием на една доза дневно от 1 340 микрограма тивозаниб в продължение на 21 или 28 дни при пациенти с RCC,  $C_{max}$  е 67,5 до 94,3 ng/ml и  $AUC_{0-24}$  е 1 180 до 1 641 ng.hr/m. Експозицията е пропорционална на дозата в границите от 890 до 1 340 микрограма и е зависима от дозата в по-широки граници от 450 mg до 1 790 микрограма. Кумулирането в стационарно състояние е приблизително 6- до 7- пъти експозицията, наблюдавана при нивата, които се постигат при приложение на единична доза. Клирънсът е подобен между еднократно и продължително прилагане и не показва фармакокинетични (PK) промени, зависими от времето.

При оценката на тивозаниб в едно проучване за влияние на храната при здрави доброволци богатата на мазнини храна намалява пиковите серумни концентрации ( $C_{max}$ ) с 23,4% в сравнение с тези на гладно. Не се наблюдава влияние на храната върху общата експозиция (AUC). На базата на тези данни тивозаниб може да се прилага със или без храна (вж. точка 4.2).

#### Разпределение

*In vitro* проучванията за свързване с протеини показват, че тивозаниб се свързва  $> 99\%$  с плазмените протеини. Не се наблюдава зависимост от концентрацията на свързването с плазмените протеини в границите от 0,1 до 5  $\mu\text{mol/l}$  на тивозаниб. Албуминът е основния свързващ компонент за тивозаниб в човешката плазма. *In vitro* проучванията показват, че тивозаниб не е нито субстрат, нито инхибитор на ефлуксна помпа за множество лекарства,

P-гликопротеин. *In vitro* проучванията предполагат, че тивозаниб е инхибитор на интестиналния BCRP.

#### Биотрансформация

*In vitro* проучванията на метаболизма показват, че CYP3A4 и CYP1A1 са в състояние да метаболизират тивозаниб. Непромененият тивозаниб е основната циркулираща форма на молекулата и няма основни метаболити, установени в серума при експозиция, равна на/по-голяма от 10% от общата радиоактивна експозиция. И тъй като CYP1A1 се експресира предимно извън чернодробните тъкани, като бели дробове и тънки черва, се счита, че няма вероятност тази изоформа да участва значително в чернодробния метаболизъм.

*In vitro* проучванията показват, че метаболитите на тивозаниб могат да претърпят UGT-медирана биотрансформация посредством UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 и UGT1A10 пътища. Директното N-глюкурониране на тивозаниб е второстепенен път на метаболизма *in vitro*.

#### Елиминиране

След продължително прилагане на тивозаниб при пациенти с RCC за 21 дни, последвано от 7 дни без прием на тивозаниб,  $C_{min}$  на тивозаниб е приблизително 16,0 до 30,9 ng/ml.

При проучвания, извършили оценка на крайната фаза на елиминиране, тивозаниб има средно  $t_{1/2}$  от 4,5 - 5,1 дни. След единична перорална доза на [ $^{14}C$ ] тивозаниб, приблизително 79% от радиоактивността се установява във фекалиите и около 12% е установена в урината под формата на метаболити. Не се установява непроменен тивозаниб в урината, което показва че тивозаниб не претърпява бъбречна екскреция. [ $^{14}C$ ] тивозаниб е преобладаващото вещество във фекалиите по отношение на лекарството. Липсват [ $^{14}C$ ]-съдържащи метаболити във фекалиите в количество по-голямо от 10% от дозата.

#### Специални популации

##### Възраст, пол и раса

На базата на популационен фармакокинетичен анализ липсва клинично значимо влияние на възрастта, пола или расата върху фармакокинетиката на тивозаниб.

##### Чернодробно увреждане

Резултатите от проучване при единична доза с цел оценка на фармакокинетиката, безопасността и поносимостта на тивозаниб при пациенти с чернодробно увреждане показват за целия период на измерването, че тивозаниб се елиминира по-бавно при участници с умерено (Child-Pugh Клас B) или тежко (Child-Pugh Клас C) чернодробно увреждане. Експозицията на тивозаниб е повишена при пациенти с тежко чернодробно увреждане (средно  $AUC_{0-\infty}$  до 4,0-пъти) и при пациенти с умерено чернодробно увреждане (средно  $AUC_{0-\infty}$  до 2,6-пъти). Не се наблюдава значително повишаване на експозицията при пациенти с леко (Child-Pugh Клас A) чернодробно увреждане (средно  $AUC_{0-\infty}$  до 1,2-пъти). Тивозаниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане, а дозата трябва да се намали до една капсула от 1 340 микрограма през ден. Тивозаниб не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

##### Бъбречно увреждане

Клиничните проучвания на тивозаниб са проведени при пациенти с RCC при серумни концентрации на креатинин  $\leq 2$  пъти горната граница на нормата, включително и при онези, които може да са претърпели предшестваща нефректомия. Въпреки че не е известно влиянието на по-нататъшното влошаване на бъбречната функция върху цялостната диспозиция на тивозаниб, едно клинично проучване показва, че непроменен тивозаниб не се екскретира в урината, което показва, че тивозаниб не претърпява бъбречна екскреция. Според популационния фармакокинетичен анализ на експозицията на тивозаниб, не се налага промяна на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Опитът с прилагането на тивозаниб при пациенти с тежко бъбречно увреждане е ограничен и се препоръчва повишено внимание.



### In vitro проучвания на CYP и UGT

*In vitro* проучванията с тивозаниб сочат, че същият не е индуктор на CYP ензими. *In vitro* проучванията, проведени с човешки чернодробни микрозоми и хепатоцити, за оценка на активността на CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 предполагат, че тивозаниб е слаб инхибитор на CYP2B6 и CYP2C8. На базата на *in vitro* IC<sub>50</sub> и *in vivo* несвързан C<sub>max</sub>, тивозаниб е малко вероятно да взаимодейства по клинично значим начин с активните вещества, които се метаболизират по тези ензимни пътища.

Проучвания, проведени *in vitro* показват, че тивозаниб не е мощен инхибитор на метаболитната активност на UGT (UDP-глюкокоронзилтрансфераза) и клинично значими взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ са малко вероятни с лекарствени продукти, които се метаболизират по тези ензимни пътища.

### In vitro проучвания на транспортерите

*In vitro* проучванията показват, че тивозаниб не е нито субстрат, нито инхибитор на транспортните протеини MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 и BSEP. Освен това тивозаниб не инхибира *in vitro* OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 и MATE2-K и не е субстрат на MRP2 и BCRP.

Тивозаниб инхибира транспортния протеин BCRP *in vitro* в концентрации, при които има вероятност да се ограничи ефекта към интестиналната BCRP активност *in vivo*.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва.

При проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове аномалии са забелязани при растящи резци (тънки трошливи зъби, загуба на зъби, малоклузии) при дози, приблизително 2-пъти по-големи от изчислените еквивалентни дози при хора и е наблюдавана хипертрофия на хрущялната пластинка при дози, приблизително от 0,7- до 7-пъти по-големи от изчислените еквивалентни дози при хора. За тивозаниб е доказано, че причинява хипертрофия на хрущялната пластинка, отсъствие на активни корпора лутеа (жълти тела) и отсъствие на зреене на фоликулите при дългоопашати макаци при нива на дозата, водещи до експозиция, еквивалентна на наблюдаваната при препоръчителната клинична доза.

### Репродуктивност, мутагенеза, увреждане на фертилитета

Тивозаниб може да увреди фертилитета при хора. При неклинични проучвания за оценка на параметрите на чифтосване и плодовитост при мъжки плъхове, дозите > 2-пъти по-високи в сравнение с препоръчителната клинична доза водят до повишен епидидимит и тегло на тестисите, свързано с безплодие. Повишено тегло на тестисите се наблюдава при доза 7-пъти по-висока от препоръчителната клинична доза. При женски плъхове увеличаване на нежизнеспособните фетуси се забелязва при доза 0,7-пъти по-висока в сравнение с препоръчителната клинична доза, а нива на дозата  $\geq$  2-пъти по-високи от препоръчителната клинична доза водят до безплодие.

За тивозаниб е доказано, че е тератогенен, ембриотоксичен и фетотоксичен при бременни плъхове при нива на дозите 5 пъти по-ниски от препоръчителната клинична доза (на базата на човек с тегло 60 kg). Проучванията при бременни зайци не показват ефект върху здравето на майката или ембрионалното развитие на фетуса при дози, приблизително 0,6 пъти експозицията при хора с препоръчителната доза.

### Канцерогенеза

Проучвания за канцерогенност не са провеждани с тивозаниб.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Fotivda 890 микрограма твърди капсули

*Капсулно съдържимо*

Манитол

Магнезиев стеарат

*Състав на капсулата*

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Индигокармин (E132)

Жълт железен оксид (E172)

*Печатно мастило (жълто)*

Шеллак

Пропиленгликол

Концентриран разтвор на амоняк

Титанов диоксид (E171)

Тартразин алуминиев лак (E102)

*Печатно мастило (синьо)*

Шеллак

Пропиленгликол

Концентриран разтвор на амоняк

Индигокармин алуминиев лак (E132)

#### Fotivda 1 340 микрограма твърди капсули

*Капсулно съдържимо*

Манитол

Магнезиев стеарат

*Състав на капсулата*

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

*Печатно мастило (синьо)*

Шеллак

Пропиленгликол

Концентриран разтвор на амоняк

Индигокармин алуминиев лак (E132)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бяла бутилка от HDPE със защитена от деца запушалка, съдържаща 21 твърди капсули.  
Всяка опаковка съдържа 1 бутилка.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Fotivda 890 микрограма твърди капсули  
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1 340 микрограма твърди капсули  
EU/1/17/1215/002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 24/08/2017  
Дата на последно подновяване: 15/07/2022

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ П**

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Fotivda 890 микрограма твърди капсули  
тивозаниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа тивозанибов хидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 890 микрограма тивозаниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа тартразин. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

21 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1215/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Fotivda 890 микрограма

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Fotivda 890 микрограма твърди капсули  
тивозаниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа тивозанибов хидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 890 микрограма тивозаниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа тартразин. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

21 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Fotivda 1 340 микрограма твърди капсули  
тивозаниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа тивозанибов хидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 1 340 микрограма тивозаниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

21 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1215/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Fotivda 1 340 микрограма

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Fotivda 1 340 микрограма твърди капсули  
тивозаниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа тивозанибов хидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 1 340 микрограма тивозаниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

21 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

### Fotivda 890 микрограма твърди капсули Fotivda 1 340 микрограма твърди капсули тивозаниб (tivozanib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Fotivda и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Fotivda
3. Как да приемате Fotivda
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Fotivda
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Fotivda и за какво се използва

Активното вещество във Fotivda е тивозаниб, който е инхибитор на протеин киназите. Тивозаниб намалява кръвоснабдяването на туморите, което забавя растежа и разпространяването на раковите клетки. Постига ефекта си чрез блокиране на действието на протеина, наричан съдово-ендотелен растежен фактор (VEGF). Блокирането на действието на VEGF предотвратява образуването на нови кръвоносни съдове.

Fotivda се използва за лечение на възрастни с напреднал рак на бъбрека. Използва се в случаите, когато другите терапии, като интерферон-алфа или интерлевкин-2 не са използвани до този момент, или не са помогнали за овладяване на Вашето заболяване.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Fotivda

Не приемайте Fotivda:

- Ако сте алергични към тивозаниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- Ако приемате жълт кантарион (също познат като *Hypericum perforatum*, растителен препарат, използван за лечение на депресии и тревожност).

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Fotivda:

- ако имате **високо кръвно налягане**.  
Fotivda може да повиши Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще следи кръвното Ви налягане редовно и ако е твърде високо, може да Ви даде лекарство за неговото понижаване или да намали дозата на Fotivda. Ако все пак кръвното Ви налягане остане твърде високо, Вашият лекар може да вземе решение за прекъсване или прекратяване на лечението с Fotivda. Ако вече приемате лекарство за лечение на високо кръвно налягане и ако Вашият лекар намали дозата на Fotivda, прекъснете или прекратете терапията, Вие ще бъдете проверявани редовно за ниско кръвно налягане.
- ако имате или сте имали **аневризма** (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или **разкъсване на стена на кръвоносен съд**.
- ако сте имали **проблеми с кръвни съсиреци**.  
Лечението с Fotivda може да породи риск от развитие на кръвен съсирек (тромб) във Вашите кръвоносни съдове, който може да се откъсне, да премине чрез кръвообращението в друг кръвоносен съд и да го блокира.  
Информирайте Вашия лекар, ако някога сте имали един от следните проблеми:
  - кръвен съсирек в белия дроб (с кашлица, болки в гърдите, внезапен задух или кашлица с храчене на кръв)
  - кръвен съсирек в краката или ръцете, очите или мозъка (с болки или подуване на ръцете или краката, намалено зрение или промени в психичното състояние)
  - инсулт или признаци и симптоми на ‘мини-инсулт’ (преходна исхемична атака)
  - сърдечен удар
  - високо кръвно налягане
  - диабет
  - голяма хирургична операция
  - множество травми като счупени кости и увреждане на вътрешни органи
  - обездвижване за дълъг период от време
  - сърдечна недостатъчност, която може да причини задух или подуване на глезените
  - невъзможност да се поеме дъх, посиняване на кожата, върховете на пръстите или устните, безпокойство, тревожност, обърканост, променено съзнание или промяна на възприятията, бързо, плитко дишане, учестен сърдечен ритъм или прекомерно изпотяване.
- ако страдате или сте страдали от някой от тези симптоми или сте лекувани за **сърдечна недостатъчност**:
  - Задух (диспнея), когато извършвате физическа дейност или сте в покой
  - Чувство на отпадналост и умора
  - Подуване (едем) на краката, глезените и ходилата
  - Намалена физическа издръжливост
  - Упорита кашлица или хрипове с бели или розови кърваво оцветени храчкиПризнаците и симптомите на сърдечна недостатъчност ще бъдат проследявани по време на приема на лекарството. При необходимост Вашият лекар може да намали Вашата доза Fotivda, както и да прекъсне или прекрати терапията.
- ако имате или сте лекувани за отклонения в **честотата и ритъма на сърцето (аритмия)**  
Вашият лекар ще следи ефекта на Fotivda върху сърцето Ви, като направи запис на електрическата активност на сърцето Ви (електрокардиограма) или като измери съдържанието на калций, магнезий и калий в кръвта Ви по време на лечението.
- ако имате **проблеми с черния дроб**  
Вашият лекар ще следи редовно как функционира черния Ви дроб преди и по време на лечението с Fotivda (например с кръвни изследвания), а при необходимост може да се наложи намаляване на честота на приема на Fotivda.

- ако имате **проблеми с щитовидната жлеза** или **използвате лекарства за лечение на заболявания на щитовидната жлеза**.

Лечението с Fotivda може да доведе до понижена функция на щитовидната жлеза в сравнение с обичайното състояние. Вашият лекар ще проследява редовно функционирането на щитовидната жлеза преди и по време на лечението с Fotivda (например с кръвни изследвания).

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако докато приемате Fotivda:

- **получите задух или подуване на глезена**  
Кажете незабавно на лекаря, тъй като това може да са симптоми на сърдечна недостатъчност. Вашият лекар ще проследи това състояние и в зависимост от сериозността на състоянието може да намали Вашата доза Fotivda, както и да прекъсне или прекрати терапията с Fotivda.
- ако сте имали проблеми свързани с **кървене**  
Лечението с Fotivda може да повиши риска от кръвоизливи. Ако получите проблеми, свързани с кървене (с болезнен подут стомах (корем), повръщане на кръв, кървави храчки, черни изпражнения, кръв в урината, главоболие или промени в психичното състояние), незабавно кажете на Вашия лекар. Може да се наложи временно спиране на лечението с Fotivda.
- ако лабораторните изследвания показват, че **в урината Ви има протеин**  
Вашият лекар ще проследи това състояние в началото и по време на Вашето лечение. В зависимост от резултатите Вашият лекар може да намали дозата Ви Fotivda или да прекъсне, или прекрати това лечение.
- ако страдате от мозъчно заболяване, наречено **синдром на обратима задна енцефалопатия (PRES)**  
Веднага кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми като главоболие, гърчове (припадъци), липса на енергия, обърканост, слепота или други зрителни и неврологични смущения, като слабост в ръцете или краката. При диагностициране на PRES, Вашият лекар ще прекрати лечението с Fotivda.
- ако **кожата на дланите на ръцете и ходилата на краката Ви** изсъхне, напука се, започне да се лющи или бели, или пари и изтръпва  
Това може да са симптоми на състояние, наречено кожна реакция „ръка-крак“. Вашият лекар ще лекува това състояние и в зависимост от сериозността може да намали Вашата доза Fotivda, както и да прекъсне или прекрати тази терапия.
- ако имате симптоми на **стомашно-чревна перфорация или на фистула** (образуване на малък отвор в стомаха или червата или тесни каналчета между частите на червата), като силни болки в стомаха, студени тръпки, треска, гадене, повръщане или болезнени обструкции на дебелото черво, диария или ректално кървене.  
Вашият лекар ще Ви следи редовно за тези симптоми по време на лечението с Fotivda.
- ако се налага да се подложите на **операция или друга форма на хирургична намеса**  
Вашият лекар може да препоръча временно да преустановите приема на Fotivda, ако предстои да Ви оперират или да претърпите хирургична намеса, тъй като лекарството може да повлияе върху зарастването на раните.

### **Деца и юноши**

**Не** прилагайте Fotivda при деца и юноши на възраст под 18 години. Това лекарство не е проучено при деца и юноши.

### Други лекарства и Fotivda

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва и растителни препарати и други лекарства, които сте купили без рецепта.

Fotivda може да намали своето действие, ако се приема заедно с някои лекарства. Уведомете Вашия лекар, ако приемате някои от следните лекарства; лекарите може да решат да променят Вашето лечение:

- дексаметазон (кортикостероид за намаляване на възпалителни реакции и лечение на нарушения на имунната система);
- розувастатин (лекарство, използвано за понижаване на нивата на холестерол в кръвта Ви);
- фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин (използвани за лечение на епилепсия);
- нафцилин, рифампицин, рифабутин, рифапентин (антибиотици);
- жълт кантарион (известен също и като *Hypericum perforatum*, растителен препарат за лечение на депресия и тревожност), тъй като този растителен препарат не трябва да се използва едновременно с Fotivda.

### Бременност, кърмене и фертилитет

- **Не приемайте Fotivda, ако сте бременна.** Информирайте Вашия лекар, който ще обсъди с Вас рисковете от приемането на Fotivda за Вас и Вашето дете.
- Вие и Вашия партньор трябва да **използвате ефективна контрацепция**. В случай че Вие или Вашия партньор приемате хормонални контрацептиви (хапче, имплант или пластир), **трябва да използвате допълнително бариерен метод** през целия курс на лечение и още един месец след приключване на терапията.
- **Не кърмете по време на лечението с Fotivda**, тъй като не е известно дали активната съставка на Fotivda преминава в кърмата. Говорете с Вашия лекар, ако вече сте започнали да кърмите.
- Говорете с Вашия лекар, ако планирате бременност, тъй като има вероятност Fotivda да повлияе на **фертилитета** при мъже и жени.

### Шофиране и работа с машини

Fotivda може да предизвика нежелани реакции, които може да повлияят върху способността да шофирате или използвате машини. Да се избягва шофиране или работа с машини, ако се чувствате слаби, уморени или замаяни. Вижте също и Точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

### Fotivda съдържа тартразин (E102)

Печатното мастило, използвано върху капсулите Fotivda 890 микрограма, съдържа тартразин (E102), който може да причини алергични реакции.

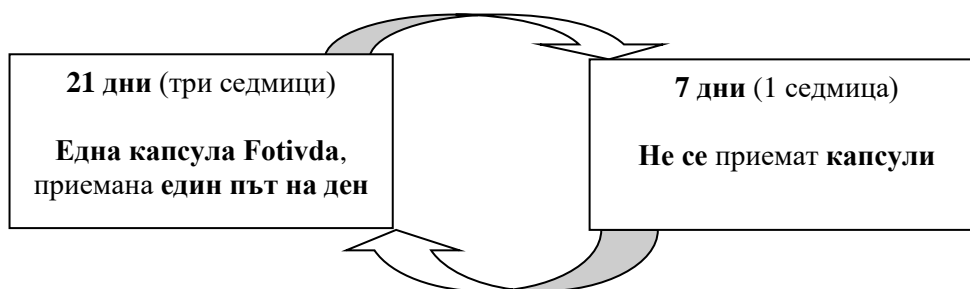
## 3. Как да приемате Fotivda

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### Препоръчителна доза

Препоръчителната доза е една капсула Fotivda от 1 340 микрограма, приемана един път на ден в продължение на 21 дни (3 седмици), последвани от 7-дневен (1 седмица) период, в който не се приемат капсули.

Тази схема се повтаря на цикли от 4 седмици.



Вашият лекар ще Ви проверява редовно и Вие в обичайния случай ще продължите с приема на Fotivda, докато е ефективен и Вие не страдате от неприемливи нежелани реакции.

### Намалена доза

Ако получите тежки нежелани реакции, Вашият лекар може да реши да прекъсне терапията с Fotivda и/или да намали дозата на:

Една капсула Fotivda от 890 микрограма, приемана един път дневно в продължение на 21 дни (3 седмици), последвани от 7-дневен (1 седмица) период, в който не се приемат капсули.

Тази схема се повтаря на цикли от 4 седмици.

### Чернодробни проблеми

Ако имате **чернодробни проблеми**, Вашият лекар може да намали честота на приемане на Вашата доза, която ще се приема през ден, (т.е. една капсула от 1 340 микрограма през ден).

### Приемане с храна и напитки

Fotivda трябва да се приема с чаша вода и може да се приема със или без храна. Глътнете капсулата цяла. Не дъвчете, не разтваряйте и не отваряйте капсулата преди поглъщане.

### Ако сте приели повече от необходимата доза Fotivda

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако сте приели доза, надвишаваща предписаната от 1 капсула дневно.

Приемането на много висока доза Fotivda повишава вероятността от нежелани реакции или тяхната тежест, и конкретно високо кръвно налягане. Потърсете **незабавно медицинска помощ**, ако почувствате обърканост, промени в психичното състояние или главоболие. Всички те са симптоми на високо кръвно налягане.

### Ако сте пропуснали да приемете Fotivda

Ако сте пропуснали да приемете една капсула, **не** приемайте заместваща такава. Продължете с приема на следващата доза в обичайни час.

**Не** вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата капсула.

Ако повърнете след приемане на Fotivda, **не** вземайте повторно капсула. Продължете с приема на следващата доза в обичайния час.

### Ако сте спрели приема на Fotivda

Не спирайте да приемате това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите. Ако спрете приема на капсулите, Вашето състояние може да се влоши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### Сериозни нежелани реакции

**Високото кръвно налягане** е най-сериозната и много често срещана нежелана реакция (вижте също и в точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).

**Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако мислите, че имате **високо кръвно налягане**.

Симптомите включват силно главоболие, замъглено зрение, задух, промени в психичното състояние, като чувство за тревожност, обърканост или дезориентация.

Вашият лекар ще проверява редовно кръвното Ви налягане по време на лечението с Fotivda. Ако развие високо кръвно налягане, Вашият лекар може да предпише лекарство за лечение на Вашето високо кръвно налягане, да понижи дозата Fotivda или да прекрати Вашето лечение с Fotivda.

##### Други нежелани реакции

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Затруднен говор
- Диария
- Загуба на апетит; загуба на тегло
- Главоболие
- Затруднено дишане; задух при физически усилия; кашлица
- Умора; необичайна слабост; болка (включително и в устата, костите, крайниците, встрани на тялото, слабините, тумор)
- Възпаление на устата; лека болка в устата или дискомфорт; гадене; болка, дискомфорт и стягане в стомаха
- Синдром „ръка-крак“ със зачервяване на кожата, подуване, изтръпване и лющене на кожата на дланите и ходилата
- Болки в гърба
- Умора и липса на енергия

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Понижена функция на щитовидната жлеза, което може да причини симптоми като умора, летаргия, мускулна слабост, забавен сърдечен ритъм, увеличаване на телесното тегло
- Безсъние
- Увреждане на нерв, включително скованост, изтръпване, чувствителна кожа или изтръпване и слабост в ръцете и краката
- Проблеми със зрението, включително замъглено зрение
- Ускорен сърдечен ритъм; стягане в гърдите; инфаркт/намален приток на кръв към сърцето; кръвен съсирек в артерия (кръвоносен съд)
- Кръвен съсирек в белия дроб. Симптомите включват кашлица, болка в гръдния кош, внезапно задушаване или кашляне на кръв
- Кръвен съсирек в дълбока вена, например в крака
- Много високо кръвно налягане, което води до инсулт; зачервена кожа
- Кървене от носа; хрема; запушен нос
- Газове; киселини в стомаха; трудно и болезнено преглъщане; възпалено гърло; подуване на корема; подут и болезнен език; възпалени болезнени и/или кървящи венци
- Промяна или загуба на вкуса
- Световъртеж; звънене в ушите; замаяност и виене на свят (вертиго)
- Кървене, например в мозъка, от устата, венците, белите дробове, стомаха, язви, гениталиите при жените, ануса, надбъбречните жлези
- Кървави храчки; повръщане на кръв

- Бледност и умора поради силни кръвоизливи
- Прилошаване; разстройство, запек; сухота в устата
- Кожни сърбежи; обрив; сърбеж по тялото; люшане на кожата; суха кожа; окапване на косата; зачервяване на кожата, включително на ръцете и тялото; акне
- Треска; болки в гръдния кош; подуване на ходилата и краката; втрисане и ниска телесна температура
- Болки в ставите; мускулни болки
- Повишено съдържание на протеини в урината
- Отклонения в резултатите от кръвни изследвания за черен дроб, панкреас, бъбреци и щитовидна жлеза
- Възпаление на панкреаса, предизвикващо силни стомашни болки, които може да се разпростират към гърба Ви

#### **Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Обриви с гной; гъбични инфекции
- Лесно насиняване, подкожни кръвоизливи
- Повишена функция на щитовидната жлеза (което може да причини симптоми като увеличен апетит, намаляване на телесното тегло, непоносимост към топлина, засилено изпотяване, тремори, учестен сърдечен ритъм); уголемена щитовидна жлеза
- Увеличен брой на червените кръвни телца
- Загуба на памет
- Временно намален приток на кръв към мозъка
- Сълзене на очите
- Загълхнали уши
- Липса на приток на кръв през кръвоносни съдове на сърцето
- Пептична язва в тънките черва
- Червена, подува и възпалена кожа; мехури на кожата; прекомерно изпотяване; уртикария
- Мускулна слабост
- Подуване или дразнене на лигавиците
- Отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ), бърз и/или неправилен сърдечен ритъм
- Сърдечна недостатъчност. Симптомите включват задух или подуване на глезените. Подуване на белия дроб, предизвикано от натрупване на течност

#### **Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Синдром на обратима задна енцефалопатия (PRES). Симптомите включват главоболие, гърчове, липса на енергия, обърканост, слепота или други зрителни и неврологични нарушения

#### **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Fotivda**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Fotivda**

#### Fotivda 890 микрограма твърди капсули

Активното вещество е тивозаниб. Всяка капсула съдържа тивозанибов хидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 890 микрограма тивозаниб.

Другите съставки са:

- *Капсулно съдържимо:* манитол, магнезиев стеарат.
- *Състав на капсулата:* желатин, титанов диоксид (E171), индигокармин (E132), жълт железен оксид (E172).
- *Печатно мастило, жълто:* шеллак, пропиленгликол, концентриран разтвор на амоняк, титанов диоксид (E171), тартразин алуминиев лак (E102) (вижте точка 2 „Fotivda съдържа тартразин (E102)“).
- *Печатно мастило, синьо:* шеллак, пропиленгликол, концентриран разтвор на амоняк, индигокармин алуминиев лак (E132).

#### Fotivda 1 340 микрограма твърди капсули

Активното вещество е тивозаниб. Всяка капсула съдържа тивозанибов хидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 1 340 микрограма тивозаниб.

Другите съставки са:

- *Капсулно съдържимо:* манитол, магнезиев стеарат.
- *Състав на капсулата:* желатин, титаниев диоксид (E171), жълт железен оксид (E172).
- *Печатно мастило, синьо:* шеллак, пропиленгликол, концентриран разтвор на амоняк, индигокармин алуминиев лак (E132).

### **Как изглежда Fotivda и какво съдържа опаковката**

Fotivda 890 микрограма твърди капсули имат твърдо тъмносиньо непрозрачно капаче и яркожълто непрозрачно тяло с буквите „TIVZ“, напечатани върху капачето с жълто мастило, и „LD“, напечатани върху тялото с тъмносиньо мастило.

Fotivda 1 340 микрограма твърди капсули имат яркожълто непрозрачно капаче и яркожълто непрозрачно тяло, с буквите „TIVZ“, напечатани върху капачето с тъмносиньо мастило, и „SD“, напечатани върху тялото с тъмносиньо мастило.

Fotivda 890 микрограма и Fotivda 1 340 микрограма се предлагат в опаковки от 21 капсули в бутилки от HDPE със защитена от деца запушалка.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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



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

**Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}>.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.