

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fotivda 890 mikrogram kapsler, harde
Fotivda 1340 mikrogram kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Fotivda 890 mikrogram kapsler, harde

Hver harde kapsel inneholder tivozanibhydrokloridmonohydrat tilsvarende 890 mikrogram tivozanib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder spormengder av tartrazin (E 102) (8–12 % av det gule blekkets sammensetning) (se pkt. 4.4).

Fotivda 1340 mikrogram kapsler, harde

Hver harde kapsel inneholder tivozanibhydrokloridmonohydrat tilsvarende 1340 mikrogram tivozanib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Fotivda 890 mikrogram kapsler, harde

Hard kapsel med mørkeblått, ugjennomsiktig toppstykke og lysegult, ugjennomsiktig hovedstykke, merket med “TIVZ” i gult på toppstykket og “LD” i mørkeblått på hovedstykket.

Fotivda 1340 mikrogram kapsler, harde

Hard kapsel med lysegult, ugjennomsiktig toppstykke og lysegult, ugjennomsiktig hovedstykke, merket med “TIVZ” i mørkeblått på toppstykket og “SD” i mørkeblått på hovedstykket.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fotivda er indisert hos voksne pasienter som førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) og hos voksne pasienter som er inhibitor-naïve overfor VEGFR og mTOR signaleringsvei i henhold til sykdomsprogresjon etter en tidligere cytokinbehandling for avansert RCC.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Fotivda skal overvåkes av lege som har erfaring med legemidler til kreftbehandling.

Dosering

Anbefalt dose tivozanib er 1340 mikrogram én gang daglig i 21 dager, etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode som utgjør en fullstendig behandlingssyklus på 4 uker.

Dette behandlingsskjemaet bør fortsettes frem til sykdomsprogresjon, eller til uakseptable bivirkninger opptrer.

Det må ikke tas mer enn én dose Fotivda én gang daglig.

Dosejusteringer

Forekomst av bivirkninger kan kreve midlertidig opphold i tivozanib-behandlingen og/eller reduksjon av tivozanib-dosen (se pkt. 4.4). I den pivotale studien ble dosen redusert for grad 3 hendelser og avbrutt for grad 4 hendelser.

Når dosereduksjon er nødvendig, kan tivozanib-dosen reduseres til 890 mikrogram én gang daglig med normal behandlingssyklus på 21 dager med dosering, etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode.

Glemt dose

Dersom en dose glemmes skal ikke pasienten ta en dose samme dag som erstatning for en glemt dose, men ta den neste forskrevne dosen som vanlig.

I tilfelle oppkast skal det ikke tas en erstatningsdose. Neste foreskrevne dose skal tas som vanlig.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av tivozanib hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det er ikke relevant å bruke tivozanib i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen avansert nyrecellekarsinom.

Eldre

Ingen dosejustering hos pasienter eldre enn 65 år er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det må utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av begrenset erfaring samt hos dialysepasienter, da det ikke finnes noen erfaring med bruk av tivozanib i denne pasientpopulasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Alle pasienter skal gjennomgå leverfunksjonstester, som omfatter alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), bilirubin og alkalisk fosfatase (ALP), for å avklare om det foreligger nedsatt leverfunksjon før oppstart og under behandling med tivozanib.

Tivozanib er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon skal behandles med kun én kapsel med tivozanib 1340 mikrogram annenhver dag, da det kan føre til økt risiko for bivirkninger på grunn av økt eksponering med en dose på 1340 mikrogram hver dag (se pkt. 4.4 og 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Administrering av tivozanib til pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon må gjøres med forsiktighet og tett oppfølging av tolerabilitet.

Administrasjonsmåte

Fotivda er til oral bruk.

Fotivda kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Kapslene skal svelges hele med et glass vann, og må ikke åpnes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

Samtidig administrasjon av plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypertensjon

Hypertensjon (inkludert vedvarende alvorlig hypertensjon) har forekommet i kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). Hos omtrent en tredjedel av pasientene oppstod hypertensjon i løpet av de 2 første månedene av behandlingen. Blodtrykk bør være godt kontrollert før oppstart av behandling med tivozanib. Under behandling skal pasientene kontrolleres for hypertensjon, og om nødvendig behandles med antihypertensiv standardterapi i tråd med medisinsk praksis. Ved tilfeller av vedvarende høyt blodtrykk til tross for antihypertensiv behandling, bør tivozanib-dosen reduseres eller behandlingen avbrytes og startes opp igjen med en lavere dose så snart blodtrykket er kontrollert, basert på klinisk vurdering (se pkt. 4.2). Seponering av behandling bør vurderes i tilfeller med vedvarende alvorlig hypertensjon, posterior reversibelt encefalopati-syndrom (se under), eller andre komplikasjoner med hypertensjon. Pasienter som behandles med antihypertensiv terapi bør fremdeles kontrolleres for hypertensjon når tivozanib-behandling enten er blitt avbrutt eller seponert.

Arterielle tromboemboliske hendelser

Arterielle tromboemboliske hendelser (ATE) har forekommet i kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). Risikofaktorer for ATE inkluderer ondartet sykdom, alder > 65 år, hypertensjon, diabetes mellitus, røyking, hyperkolesterolemi og tidligere tromboembolisk sykdom. Tivozanib har ikke blitt studert hos pasienter som hadde en ATE i løpet av de 6 månedene før oppstart av den kliniske studien. Tivozanib må brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for, eller som har en sykehistorie med disse hendelsene (som myokardinfarkt, slag).

Venøse tromboemboliske hendelser

I kliniske studier med tivozanib er det blitt rapportert om venøse tromboemboliske hendelser (VTE) inkludert lungeemboli og dyp venetrombose (se pkt. 4.8). Risikofaktorer for VTE inkluderer større kirurgisk inngrep, multiple traumer, tidligere VTE, høy alder, overvekt, hjerte- eller respirasjonssvikt og langvarig immobilisering. Tivozanib har ikke blitt studert hos pasienter som hadde en VTE i løpet av de 6 månedene før oppstart av den kliniske studien. Beslutning om behandling, spesielt hos pasienter hvor det foreligger en risiko for VTE, skal tas på grunnlag av individuell nytte-/risikovurdering for pasienten.

Hjertesvikt

I kliniske studier med tivozanib som monoterapi for behandling av pasienter med RCC, er det blitt rapportert om hjertesvikt (se pkt. 4.8). Tegn eller symptomer på hjertesvikt skal overvåkes regelmessig under behandling med tivozanib. Håndtering av hendelser med hjertesvikt kan kreve midlertidig avbrudd eller permanent seponering og/eller dosereduksjon av tivozanib-behandlingen, samt behandling av potensielle underliggende årsaker til hjertesvikt, f.eks. hypertensjon.

Blødning

Hemorragiske hendelser er rapportert i kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). Tivozanib må brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for, eller som har en sykehistorie med blødning. Dersom en blødning krever medisinsk inngrep, bør behandlingen med tivozanib midlertidig avbrytes.

Proteinuri

Proteinuri er rapportert fra kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). Baseline og periodiske kontroller er anbefalt under behandling, og pasienter bør monitoreres for forverret proteinuri. For pasienter som utvikler stadium 2 (> 1,0-3,4 g/24 timer) eller stadium 3 (\geq 3,5 g/24 timer) proteinuri, (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]), må tivozanib-dosen reduseres, eller behandlingen midlertidig avbrytes. Dersom pasienten utvikler stadium 4 proteinuri (nefrotisk syndrom), må tivozanib seponeres. Risikofaktorer for proteinuri inkluderer høyt blodtrykk.

Levertoksisitet

Forhøyede nivåer av ALAT, ASAT og bilirubin er rapportert fra kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). De fleste forhøyede nivåene av ASAT og ALAT var ikke ledsaget av samtidige forhøyede nivåer av bilirubin. ASAT, ALAT, bilirubin og ALP bør overvåkes før behandlingsstart, og

regelmessig under behandlingen med tivozanib på grunn av den potensielle risikoen for levertoksisitet (se pkt. 4.2).

Tivozanib er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig leversvikt.

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Ett tilfelle med PRES ble bekreftet i kliniske studier etter behandling med tivozanib (se pkt. 4.8). PRES er en neurologisk lidelse som kan gjøre seg gjeldende med hodepine, anfall, letargi, konfusjon, blindhet og andre syns- og neurologiske forstyrrelser. Lett til alvorlig hypertensjon kan foreligge. Magnetresonanstomografi (MR) er nødvendig for å bekrefte en PRES-diagnose. Tivozanib må seponeres hos pasienter som utvikler tegn eller symptomer på PRES. Sikkerheten ved å starte opp igjen behandlingen med tivozanib hos tidligere PRES-pasienter er ikke kjent, og tivozanib må kun benyttes med stor forsiktighet hos disse pasientene.

Hånd-fot syndrom

I kliniske studier med tivozanib er det blitt rapportert om hånd-fot syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi). De fleste hendelsene i de fem monoterapistudiene av nyrecellekarsinom var CTC grad 1 eller 2 (\geq CTC grad 3 ble observert hos < 2 % av pasientene som ble behandlet med tivozanib), og det forekom ingen alvorlige hendelser (se pkt. 4.8). Behandling av pasienter som opplever hånd-fot syndrom kan innebære topikale terapier for å lindre symptomene samt overveieelse av midlertid avbrudd og/eller reduksjon av behandlingsdosen, eller permanent seponering av behandlingen i alvorlige eller vedvarende tilfeller.

Forlenget QT-intervall

I kliniske studier med tivozanib er det blitt rapportert om forlenget QT/QTc-intervall (se pkt. 4.8 og 5.1). Forlenget QT/QTc-intervall kan føre til en økt risiko for ventrikulære arytmier. Tivozanib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har forlenget QT-intervall i sykehistorien eller annen relevant pre-eksisterende hjertesykdom, samt pasienter som tar andre legemidler som kan føre til økt QT-forlengelse. Baseline og periodisk overvåking av elektrokardiogram, samt vedlikehold av elektrolytter (f.eks. kalsium, magnesium, kalium) innenfor normalområdet er anbefalt.

Gastrointestinal (GI) perforasjon/fistler

Periodisk overvåking av symptomer på GI perforasjon eller fistula bør utføres periodisk gjennom hele behandlingen med tivozanib. Tivozanib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for GI perforasjoner eller fistler.

Sårtilhelingskomplikasjoner

Midlertidig avbrudd i tivozanib-behandling anbefales av forsiktighetshensyn hos pasienter som skal gjennomgå større kirurgiske inngrep. Derfor skal beslutningen om å starte opp igjen behandlingen med tivozanib etter et større kirurgisk inngrep baseres på klinisk bedømmelse av tilstrekkelig sårtilheling.

Hypothyroidisme

Hypothyroidisme er rapportert i kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). Det er observert at hypothyroidisme kan oppstå på ethvert tidspunkt under behandling med tivozanib, og utvikle seg allerede så tidlig som to måneder etter behandlingsstart. Risikofaktorer for hypothyroidisme inkluderer tidligere historie med hypothyroidisme og bruk av antityreoide legemidler. Tyreoideafunksjon bør overvåkes før behandlingsstart, samt periodisk under behandling med tivozanib. Hypothyroidisme skal behandles i henhold til standard medisinsk praksis.

Eldre pasienter

Dysfoni, diaré, fatigue, vekttap, nedsatt appetitt og hypothyroidisme forekom oftere hos pasienter ≥ 65 år. Helsepersonell bør være oppmerksom på at eldre pasienter kan ha større risiko for bivirkninger.

Tartrazin

Fotivda 890 mikrogram harde kapsler inneholder tartrazin (E 102) som kan gi allergiske reaksjoner.

Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med Fotivda må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindikasjoner av samtidig bruk

Plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) er kontraindisert. Dersom en pasient allerede tar johannesurt, skal inntaket av denne stansen før behandling med tivozanib settes igang. Den induserende effekten av johannesurt kan vare i minst 2 uker etter at behandling med johannesurt er stanset (se pkt. 4.3).

Sterke CYP3A4-induktorer

I kliniske studier med friske forsøkspersoner, senket samtidig administrering av én enkeltdose 1340 mikrogram tivozanib sammen med en sterk CYP3A4-induktor ved steady state (600 mg rifampin én gang daglig) den gjennomsnittlige halveringstiden for tivozanib fra 121 til 54 timer, noe som ble forbundet med senkning i $AUC_{0-\infty}$ for enkeltdosen på 48 % sammenlignet med $AUC_{0-\infty}$ i fravær av rifampin. Det var ingen signifikant endring i gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-24hr} (henholdsvis 8 % økning og 6 % senkning). De kliniske effektene av sterke CYP3A4-induktorer på gjentatt daglig dosering av tivozanib er ikke blitt studert, men det er mulig at gjennomsnittstiden for å nå steady state og gjennomsnittlig steady state serumkonsentrasjon av tivozanib kan bli redusert på grunn av nedsatt halveringstid. Det anbefales å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av tivozanib sammen med sterke CYP3A4-induktorer.

Det er ikke forventet at moderate CYP3A4-induktorer har noen klinisk relevant effekt på eksponering av tivozanib.

CYP3A4-hemmere

I en klinisk studie med friske frivillige, hadde ikke samtidig administrering av tivozanib sammen med en potent CYP3A4-hemmer, ketokonazol (400 mg én gang daglig), noen innvirkning på serumkonsentrasjonene av tivozanib (C_{max} eller AUC). Derfor er det ikke sannsynlig at CYP3A4-hemmere vil endre eksponering av tivozanib.

Legemidler med BCRP-begrenset intestinal absorpsjon

Tivozanib hemmer transportørproteinet BCRP *in vitro*, men den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent (se pkt. 5.2). Derfor skal det utvises forsiktighet dersom tivozanib blir administrert sammen med rosuvastatin. Alternativt bør det overveies å bruke et statin som ikke er gjenstand for BCRP-begrenset intestinal absorpsjon. Pasienter som tar et oralt BCRP-substrat med en klinisk relevant effluksinteraksjon i tarmene må forsikre seg om at det blir overholdt et tidsvindu (f.eks. 2 timer) mellom administrasjon av tivozanib og BCRP-substratet.

Antikonsepsjon

Det er for tiden ikke kjent hvorvidt tivozanib kan redusere virkningen av hormonelle antikonseptiva, og derfor bør kvinner som bruker hormonelle antikonseptiva i tillegg bruke en barrieremetode (se pkt. 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/antikonsepsjon hos kvinner og menn

Fertile kvinner skal unngå graviditet under behandling med tivozanib. Kvinnelige partnere til mannlige pasienter som får tivozanib skal også unngå å bli gravide. Mannlige og kvinnelige pasienter samt deres partnere skal bruke sikker prevensjon under behandling, og i minst en måned etter avsluttet behandling. Det er for tiden ikke kjent hvorvidt tivozanib kan redusere virkningen av hormonelle antikonseptiva, og derfor bør kvinner som bruker hormonelle antikonseptiva i tillegg bruke en barrieremetode.

Graviditet

Det finnes ingen data på bruk av tivozanib hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Tivozanib skal ikke brukes under graviditet. Dersom tivozanib brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid mens hun bruker tivozanib, skal den potensielle faren for fosteret forklares til pasienten.

Amming

Det er ikke kjent om tivozanib utskilles i morsmelk hos mennesker, men potensialet finnes. På grunn av det eksisterende potensialet for tivozanib-medierte bivirkninger hos barnet som ammes, skal ikke kvinner amme mens de får behandling med tivozanib.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer at mannlig og kvinnelig fertilitet kan påvirkes av behandling med tivozanib (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tivozanib kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at de må være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner dersom de opplever asteni, fatigue og/eller svimmelhet under behandling med tivozanib (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sammenslåtte data fra 674 pasienter med avansert RCC som fortsatte å få tivozanib som innledende studiebehandling i fem sentrale RCC monoterapistudier, ble undersøkt i helhetsvurderingen for sikkerhet og tolerabilitet av tivozanib.

Den mest alvorlige bivirkningen er hypertensjon.

De vanligste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad inkluderer hypertensjon (47,6 %), dysfoni (26,9 %), fatigue (25,8 % og diaré (25,5 %).

I de fem sentrale RCC monoterapistudiene ble tivozanib seponert hos totalt 20 pasienter (3 %) på grunn av bivirkninger, dette skyldest som oftest hypertensjon (0,4 %), vedvarende alvorlig hypertensjon (0,3 %) eller akutt myokardinfarkt (0,3 %). De bivirkningene som hyppigst førte til dosereduksjon/avbrudd i tivozanib-behandlingen var hypertensjon (4,7 %), diaré (3,1 %), fatigue (1,8 %).

Hos pasienter som fikk tivozanib som innledende behandling, var det tre tilfeller av bivirkninger med dødelig utfall. Det ene var ukontrollert hypertensjon innenfor rammen av mistenkt overdose (se pkt. 4.9) og to ble helt enkelt rapportert som dødsfall.

Bivirkningstabell

De bivirkninger som forekom hos pasienter som fortsatte å få tivozanib som innledende studiebehandling i fem RCC monoterapistudier ble slått sammen, og er listet opp under etter MedDRA-database for organklasser (SOC) og frekvens. Frekvenser er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$) og ikke kjente (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hvert SOC er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkningstabell (med bruk av frekvenser for uønskede hendelser uavhengig av årsak)

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Soppinfeksjoner Pustulært utslett		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Trombocytopeni Økt nivå av hemoglobin		
Endokrine sykdommer		Hypotyroidisme	Hypertyroidisme Struma ¹		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt matlyst	Anoreksi			
Psykiatriske lidelser		Insomni			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Perifer nevropati ² Svimmelhet Dysgeusi ³	Transitorisk iskemisk anfall Svekket hukommelse ⁴	Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) ⁵	
Øyesykdommer		Svekket syn ⁶	Økt tåreflom		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus	Tetthet i øre		
Hjertesykdommer		Myokardinfarkt (akutt) / iskemi ⁷ Angina pectoris Takykardi ⁸	Lungeødem Koronararterie-insuffisiens Forlenget QT elektrokardiogram		
Karsykdommer	Hypertensjon	Blødning ⁹ Arteriell tromboembolisme ¹⁰ Venøs tromboembolisme ¹¹ Vedvarende alvorlig hypertensjon ¹² Rødme ¹³			Aneurismer og arteriedisseksjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné ¹⁴ Dysfoni Hoste	Epistaksis Rhinoré Nesetetthet			

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter ¹⁵ Kvalme Diaré Stomatitt ¹⁶	Pankreatitt ¹⁷ Dysfagi ¹⁸ Oppkast Gastroøsofageal reflukssykdom Abdominal distensjon Glossitt ¹⁹ Gingivitt ²⁰ Dyspepsi Konstipasjon Munntørrhet Flatulens	Duodenalsår		
Sykdommer i lever og galleveier		Økt ALAT / økt ASAT ²¹ Forhøyet gamma-glutamyltransferase Forhøyet alkalisk fosfatase i blodet			
Hud- og underhuds-sykdommer	Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom / Hånd-fot syndrom (PPE/HFS)	Hudavskalling Erytem ²² Pruritus ²³ Alopecia Utslett ²⁴ Akne ²⁵ Tørr hud	Urticaria Dermatitt ²⁶ Hyperhidrose Xeroderma		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	Artralgi Myalgi Muskuloskeletale brystmerter	Muskelsvakhet		
Sykdommer i nyre og urinveier		Proteinuri Forhøyet kreatinin i blodet			

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter ²⁷ Asteni Fatigue	Brystsmerter ²⁸ Frysninger ²⁹ Pyreksi Perifert ødem	Mukosal inflammasjon		
Undersøkelser	Vektreduksjon	Forhøyet amylase Forhøyet lipase Forhøyet nivå av tyreoidestimulerende hormon i blodet			

Bivirkninger fra kliniske studier fremstilles med bruk av frekvenser for alle kausale uheldige hendelser.

Følgende termer er slått sammen:

- 1 Struma inkludert toksisk knutestroma
- 2 Perifer nevropati inkludert hyperestesi, hypoestesi, mononevropati, perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati og parestesi
- 3 Dysgeusi inkludert ageusi, dysgeusi og hypogeusi
- 4 Svekket hukommelse inkludert amnesi og hukommelsessvikt
- 5 PRES ble ikke observert hos pasienter som ble behandlet med tivozanib i de fem RCC monoterapi-studiene. En pasient opplevde PRES grad 4 og hypertensjon i Studie AV-951-09-901.
- 6 Svekket syn inkludert redusert synsstyrke, tåkesyn og nedsatt syn
- 7 Myokardinfarkt (akutt) / iskemi inkludert akutt myokardinfarkt, iskemi og myokardinfarkt
- 8 Takykardi inkludert sinustakykardi, supraventrikulær takykardi, takykardi og paroksysmal takykardi
- 9 Blødning inkludert blødning fra binyre, analblødning, blødning i cervix uteri, duodenal ulcer hemorragi, blødning fra tannkjøtt, hematemes, hemoptyse, hemorragisk anemi, hemorragisk erosiv gastritt, hemorragisk slag, blødning fra munn, pulmonal blødning og blødning fra luftveiene
- 10 Arteriell tromboembolisme inkludert akutt myokardinfarkt, arteriell trombose, trombose i bekkenarterie, iskemisk slag, myokardinfarkt og transient iskemisk anfall
- 11 Venøs tromboembolisme inkludert dyp venetrombose, venøs embolisme og lungeembolisme
- 12 Vedvarende alvorlig hypertensjon inkludert hypertensiv krise
- 13 Rødme inkludert rødme og varmfølelse
- 14 Dyspné inkludert dyspné og anstrengelsesdyspné
- 15 Abdominale smerter inkludert abdominalt ubehag, abdominale smerter, smerter i øvre og nedre abdomen og abdominal hardhet
- 16 Stomatitt inkludert ubehag i munnen, munnlidelse og stomatitt
- 17 Pankreatitt inkludert pankreatitt og akutt pankreatitt
- 18 Dysfagi inkludert dysfagi, odynofagi og orofaryngeal smerte
- 19 Glossitt inkludert glossitt og glossodyn
- 20 Gingivitt inkludert blødning, sykdom, smerte i tannkjøtt og gingivitt
- 21 Økt alanin aminotransferase (ALAT) / Økt aspartat-aminotransferase (ASAT) inkludert økt ALAT og økt ASAT
- 22 Erytem inkludert erytem, palmar og generalisert erytem
- 23 Pruritus inkludert generalisert pruritus og pruritus
- 24 Utslett inkludert utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett og kløende utslett
- 25 Akne inkludert akne og dermatitis acneiform
- 26 Dermatitt inkludert dermatitt og bulløs dermatitt
- 27 Smerter inkludert beinsmerter, kreftsmerte, flanksmerter, lyskesmerter, oral smerte, smerter, smerte i ekstremiteter og tumorsmerter
- 28 Brystsmerter inkludert brystsmerter og ikke-kardiale brystsmerter
- 29 Frysninger inkludert hypotermi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypertensjon

Hypertensjon ble rapportert som en bivirkning hos 47,6 % av pasientene som fikk tivozanib som innledende behandling, hos 23,0 % var hypertensjonen CTC \geq grad 3. Vedvarende alvorlig hypertensjon ('hypertensive crisis') var en bivirkning hos 1,0 %, CTC grad 3 eller høyere hos 0,9 % av pasientene. En pasient døde som følge av ukontrollert hypertensjon i forbindelse med mistenkt overdose.

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

PRES (også kjent som reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS)) ble bekreftet hos en pasient uten RCC etter cirka 8 uker på tivozanib. PRES er en nevrologisk lidelse som kan gjøre seg gjeldende med hodepine, anfall, letargi, konfusjon, blindhet og andre syns- og nevrologiske forstyrrelser. Lett til alvorlig hypertensjon kan foreligge (se pkt. 4.4).

Venøs tromboembolisme

I de fem sentrale RCC monoterapistudiene ble lungeemboli, hovedsaklig av CTC grad ≥ 3 , rapportert hos pasienter (0,7 %) som fikk tivozanib som innledende behandling (se pkt. 4.4). Det ble også rapportert om to tilfeller av dyp venetrombose (0,3 %) hvorav CTC grad ≥ 3 hos én pasient (0,1 %) som fikk innledende tivozanib-behandling.

Arterielle tromboemboliske hendelser

Arterielle tromboemboliske bivirkninger hos pasienter som fikk tivozanib som innledende behandling var iskemisk slag (1,0 %), myokardinfarkt (0,7 %), transitorisk iskemisk anfall (0,7 %) og akutt myokardinfarkt (0,4 %), hvor de fleste var på minst CTC grad 3, pluss trombose i bekkenarterie (0,1 %). Det var ingen dødsfall på grunn av arterielle tromboemboliske bivirkninger hos de pasientene som fikk tivozanib som innledende behandling. Derimot hadde et myokardinfarkt hos en pasient som fikk tivozanib som andrelinjebehandling dødelig utgang.

Hjertesvikt

I de fem sentrale RCC monoterapistudiene ble lungeødem rapportert hos to pasienter (0,3 %) som fikk tivozanib som innledende behandling. Begge hendelsene var CTC grad 3 (se pkt. 4.4).

Forlenget QT/QTc

Det ble rapportert om forlenget QT hos to pasienter (CTC grad 2 og grad 3) i sikkerhetsstudien av tivozanibs virkning på hjertet. Ingen av reaksjonene ble ansett som alvorlige (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hypotyreoidisme

Hypotyreoidisme ble rapportert som en bivirkning hos 5,6 % av pasientene i løpet av innledende behandling, og var CTC grad 2 eller lavere i alle tilfeller. Det ble rapportert om et alvorlig tilfelle hos en pasient.

Blødning

Det ble rapportert om blødningsrelaterte bivirkninger i de sentrale monoterapistudiene i løpet av innledende behandling (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Vedlegg V](#).

4.9 Overdosering

To pasienter fikk forhøyede doser tivozanib i løpet av monoterapistudiene. En pasient med hypertensjon i sykehistorien fikk forverret ukontrollert hypertensjon med dødelig utgang etter å ha tatt 3 doser med 1340 mikrogram tivozanib på en dag (totalt 4020 mikrogram). Den andre personen som tok 2 doser med 1340 mikrogram tivozanib på en dag (totalt 2680 mikrogram), erfarte ingen bivirkning.

Blodtrykk bør være godt kontrollert før oppstart av behandling med tivozanib, og pasientene skal monitoreres for hypertensjon under behandling (se pkt. 4.4).

Ved mistenkt overdose bør tivozanib seponeres, pasienten kontrolleres for hypertensjon og om nødvendig behandles med antihypertensiv standardterapi.

Det er ingen spesifikk behandling eller antidot ved overdosering med tivozanib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EK03

Virkningsmekanisme

Tivozanib blokkerer potent og selektivt alle 3 vaskulære endoteliale vekstfaktorreseptorer (VEGFR), og har vist seg å blokkere ulike VEGF-induserte biokjemiske og biologiske responser *in vitro*, inkludert VEGF-ligand-indusert fosforylering av alle tre VEGFR 1, 2 og 3, og proliferasjon av humane endoteliale celler. Den nest mest potent blokkerte kinasen er c-kit som er 8 ganger mindre sensitiv overfor hemming med tivozanib sammenlignet med VEGFR 1, 2 og 3. VEGF er en potent mitogen faktor som spiller en sentral rolle i angiogenesen og den vaskulære permeabiliteten til kreftvevene. Ved å blokkere VEGF-indusert VEGFR-aktivering, hemmer tivozanib angiogenese og vaskulær permeabilitet i tumorvev, noe som førte til hemming av tumorvekst *in vivo*.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av tivozanib ved behandling av avansert RCC ble studert i følgende randomiserte kliniske studie.

Studie AV-951-09-301

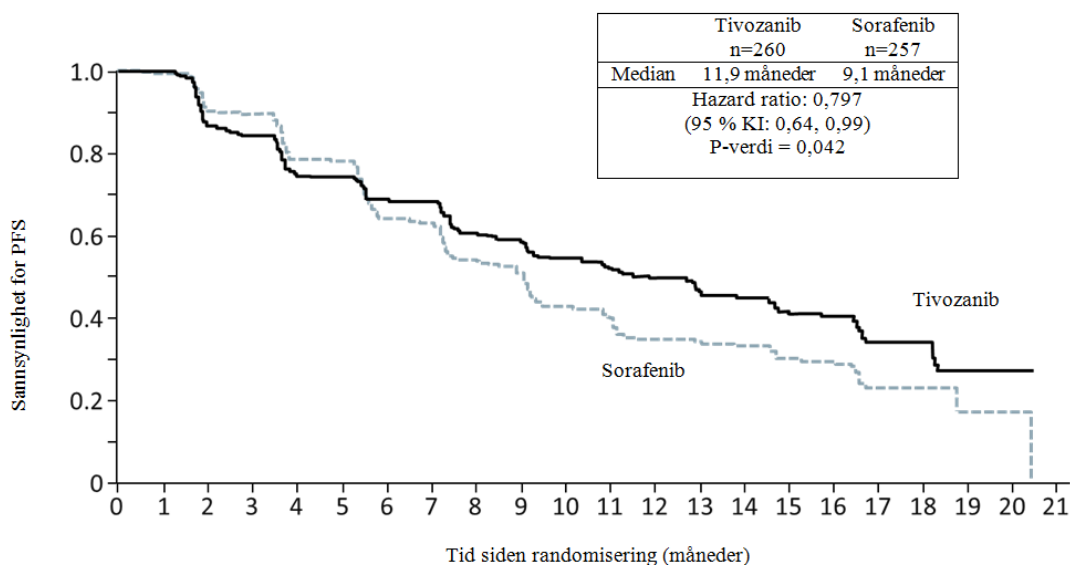
Denne kontrollerte kliniske studien var en fase 3, åpen, internasjonal, randomisert multisenterstudie som sammenlignet tivozanib med sorafenib hos pasienter med avansert RCC. Fem hundre og sytten (517) pasienter med tilbakevendende eller metastatisk RCC med en klarcellet komponent ble randomisert (1:1) til å få enten 1340 mikrogram tivozanib én gang daglig etter et behandlingsskjema med 3 ukers behandling etterfulgt av en hvileperiode på 1 uke (3/1 skjema), eller 400 mg sorafenib to ganger daglig. Studien omfattet pasienter som alle hadde gjennomgått tidligere nefrektomi, og som enten ikke hadde fått noen tidligere behandling eller ikke mer enn én tidligere systemisk behandling i metastatisk setting (immunoterapi/kjemoterapi). Tidligere behandling med VEGF eller målrettbehandling mot «mechanistic Target of Rapamycin» (mTOR), var ikke tillatt. Cross-over til tivozanib-armen var tillatt ved Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST)-definert progresjon av sorafenib i henhold til protokollen for en separat ekstensjonsstudie.

Studiens primære endepunkt var progresjonsfri overlevelse (PFS) ved blindet, uavhengig radiologisk vurdering. Sekundære endepunkter omfattet total overlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR) ved uavhengig radiologisk vurdering.

«Intent-to-treat» (ITT)-populasjonen omfattet 517 pasienter, 260 randomisert til tivozanib og 257 randomisert til sorafenib. Baseline sykdoms- og demografiske karakteristikk var generelt godt balansert på tvers av tivozanib- og sorafenibarmene med hensyn til alder (gjennomsnittsalder henholdsvis 58,2 kontra 58,4 år), kjønn (henholdsvis 71,2 % kontra 73,5 % menn), rase (henholdsvis 95,8 % kontra 96,9 % hvite), geografisk region (henholdsvis 88,1 % kontra 88,7 % fra Sentral-/Øst-Europa) og tidligere behandling for metastatisk RCC (henholdsvis 69,6 % kontra 70,8 % behandlingsnaïve). For de 30 % av pasientene som hadde fått tidligere behandling, var interferon alfa som monoterapi den dominerende behandlingen. 75 pasienter i tivozanib-armen hadde mottatt denne behandlingen, samt 62 pasienter i sorafenib-armen.

Tivozanib viste en statistisk signifikant bedret PFS og ORR sammenlignet sorafenib ved uavhengig radiologisk vurdering (Tabell 2 og Figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse ved uavhengig radiologisk vurdering (ITT-populasjonen)



Tabell 2: Effektanalyse ved uavhengig radiologisk vurdering (ITT-populasjonen)

	Tivozanib		Sorafenib		Hazard Ratio (95% KI)	P-verdi (Log rank test)
Progresjonsfri overlevelse [median, måneder (95 % KI)], ITT-populasjonen	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
Objektiv responsrate (95 % KI), ITT-populasjonen	n = 260	33,1% (27,4, 39,2)	n = 257	23,3 % (18,3, 29,0)		0,014 ^c
Progresjonsfri overlevelse, ingen tidligere behandling for undergruppen metastatisk RCC [median, måneder (95 % KI)]	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
Progresjonsfri overlevelse, én tidligere behandling for undergruppen metastatisk sykdom [median, måneder (95 % KI)]	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 Hazard ratio for tivozanib-arm kontra sorafenib-arm, basert på en stratifisert Cox proporsjonal hazard-modell. Stratifiseringsfaktorer er antall tidligere behandlinger (0 eller 1) og antall metastaterte steder/organer det omfatter (1 eller ≥ 2). En hazard ratio lavere enn 1, forutsatt proporsjonale hazards, angir en reduksjon i hazard ratio i favør av tivozanib;

^b p-verdi basert på stratifisert log-rank-test. Stratifiseringsfaktorer er antall tidligere behandlinger (0 eller 1) og antall metastaterte steder/organer det omfatter (1 eller ≥ 2);

^c p-verdi basert på stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-statistikk. Stratifiseringsfaktorer er antall tidligere behandlinger (0 eller 1) og antall metastaterte steder/organer det omfatter (1 eller ≥ 2);

^d Hazard ratio for tivozanib-arm kontra sorafenib-arm undergruppeanalyser, basert på en ustratifisert Cox proporsjonal hazard-modell. En hazard ratio lavere enn 1, forutsatt proporsjonale hazards, angir en reduksjon i hazard ratio i favør av tivozanib;

^e p-verdi for undergruppeanalyser basert på ustratifisert log-rank test.

Total overlevelse var sekundært endepunkt i den pivotale studien, og analysene inkluderte data fra alle de randomiserte pasientene, inkludert de som progresserte på sorafenib og krysset over til å få tivozanib som en del av ekstensjonsstudien. Hos ITT-populasjonen var det en liten tallforskjell mellom de to armene i form av total overlevelse. Median OS var 28,2 måneder (95 % KI 22,5, 33,0) i tivozanib-armen sammenliknet med 30,8 måneder (95 % KI 28,4, 33,3) i sorafenib-armen (HR=1.147, p=0.276).

Eldre pasienter

I en kontrollert klinisk studie (AV-951-09-301) hvor 25 % av pasientene som fikk tivozanib var ≥ 65 år, ble det ikke observert noen totale forskjeller i effekt mellom eldre og yngre pasienter (se pkt. 4.2).

I sentrale RCC-studier oppstod enkelte bivirkninger oftere hos eldre (se pkt. 4.4).

Farmakodynamiske effekter

I en kardiologisk sikkerhetsstudie hos 50 pasienter med avanserte solide tumorer som ble behandlet med 1340 mikrogram tivozanib daglig i 21 dager, var gjennomsnittlig endring fra baseline i QTcF på 6,8 ms på doseringsdag 21. De maksimale endringene i QTcF fra baseline var 9,3 ms (90 % KI: 5, 13,6), som oppstod 2,5 timer etter dosering på dag 21. Endringen i sentraltendensen for alle målte dager og på tvers av alle tidspunkter var 2,2 ms. Ingen personer hadde en endring på > 500 ms i QTcF; 2 pasienter (4 %) hadde QTcF-verdier > 480 ms. En person (2 %) hadde en endring på > 60 ms fra baseline i QTcF, og 6 personer (12 %) hadde en endring på 30 ms til 60 ms fra baseline (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tivozanib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av avansert nyrecellekarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av tivozanib, ble det oppnådd maksimale serumnivåer etter cirka 2 til 24 timer. Etter en enkelt dose på 1340 mikrogram, var gjennomsnittlig C_{max} 10,2-25,2 ng/ml på tvers av studier med friske personer og pasienter. Enkeltdose AUC_{0-inf} for friske frivillige dosert med 1340 mikrogram tivozanib var 1,950-2,491 ng.t/ml. Etter en daglig dose på 1340 mikrogram tivozanib i 21 eller 28 dager hos RCC-pasienter, var C_{max} 67,5-94,3 ng/ml, og AUC_{0-24} var 1,180-1,641 ng.t/ml. Eksponeringen er doseproporsjonal mellom 890 og 1340 mikrogram, og doserelatert over et bredere spekter på 450 mg og 1790 mikrogram. Akkumulering ved steady state er cirka 6-7 ganger den eksponeringen som ble observert ved enkeltdosenivåer. Clearance er lik mellom akutt og kronisk dosering, noe som indikerer ingen tidsavhengige endringer i PK.

Da tivozanib ble evaluert i en mateffektstudie hos friske personer, senket et fettrikt måltid maksimale serumkonsentrasjoner (C_{max}) med 23,4 % sammenliknet med inntak på fastende mage. Mat påvirket ikke den totale eksponeringen (AUC). Basert på disse dataene, kan tivozanib administreres med eller uten mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

In vitro studier for proteinbinding har vist at tivozanib er > 99 % bundet til plasmaproteiner. Det ble ikke observert noen konsentrasjonsavhengig plasmaproteinbinding i området 0,1-5 mikromol/l tivozanib. Albumin er den viktigste bindingskomponenten for tivozanib i humant plasma. *In vitro* studier har vist at tivozanib verken er et substrat eller en inhibitor for multisubstrat efflukspumpen, P-glykoprotein. *In vitro* studier antyder at tivozanib er inhibitor for intestinal BCRP.

Biotransformasjon

In vitro metabolismestudier har vist at CYP3A4 og CYP1A1 er i stand til å metabolisere tivozanib. Uendret tivozanib er den største sirkulerende formen av molekylene, og det ble ikke detektert noen større metabolitter i serum ved eksponering lik eller større enn 10 % av den totale radioaktive

eksponeringen. Da CYP1A1 uttrykkes primært i ekstrahepatisk vev som lunge og tarm, antas det som usannsynlig at denne isoformen i utstrakt grad skulle være involvert i levermetabolisme.

In vitro studier har vist at tivozanib-metabolitter kan gjennomgå UGT-mediert biotransformasjon via UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 og UGT1A10-signaleringsveiene. *In vitro* var direkte N-glukoronidering av tivozanib en mindre metaboliseringsvei.

Eliminasjon

Etter kronisk dosering av tivozanib hos RCC-pasienter i 21 dager etterfulgt av 7 dager uten administrering av tivozanib, er C_{\min} for tivozanib cirka 16,0-30,9 ng/ml.

I studier som vurderte terminal elimineringsfase, hadde tivozanib en gjennomsnittlig $t_{1/2}$ på 4,5-5,1 dager. Etter en oralt inntatt enkeltdose med [^{14}C] tivozanib, ble omtrent 79 % av radioaktiviteten funnet igjen i feces, og omtrent 12 % ble funnet i urin i form av metabolitter. Det ble ikke funnet noe uendret tivozanib i urin som kunne angi at tivozanib ikke gjennomgikk renal ekskresjon. [^{14}C] Tivozanib var det dominerende legemiddelrelaterte materialet i feces. Det fantes ingen metabolitter i feces som inneholdt [^{14}C] i større andel enn 10 % av dosen.

Spesielle pasientgrupper

Alder, kjønn og rase

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser, er det ikke klinisk relevante effekter av alder, kjønn eller rase på de farmakokinetiske egenskapene til tivozanib.

Nedsatt leverfunksjon

Resultater fra en enkeltdose-studie for å vurdere farmakokinetiske egenskaper, sikkerhet og tolerabilitet av tivozanib hos personer med leversvikt viser at på tvers av hele måleperioden, ble tivozanib eliminert saktere hos personer med moderat (Child-Pugh klasse B) eller alvorlig (Child-Pugh klasse C) leversvikt. Eksponering av tivozanib var økt hos pasienter med alvorlig leversvikt (gjennomsnittlig $\text{AUC}_{0-\infty}$ med 4,0 ganger) og hos pasienter med moderat leversvikt (gjennomsnittlig $\text{AUC}_{0-\infty}$ med 2,6 ganger). Det ble ikke observert noen signifikant økning i eksponering hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) leversvikt (gjennomsnittlig $\text{AUC}_{0-\infty}$ med 1,2 ganger). Tivozanib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat leversvikt, og dosen reduseres til én 1340 mikrogram kapsel annenhver dag. Tivozanib bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig leversvikt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det ble utført kliniske studier med tivozanib hos RCC-pasienter med serumkreatininkonsentrasjon ≤ 2 ganger øvre normalgrense, inkludert de som har gjennomgått tidligere nefrektomi. Imidlertid er effekten av ytterligere nedsatt nyrefunksjon på den totale disposisjonen til tivozanib ukjent. En klinisk studie har vist at det ikke ble ekskretert noe uforandret tivozanib i urinen, noe som indikerer at tivozanib ikke gjennomgår renal ekskresjon. I henhold til populasjonsfarmakokinetiske analyser av tivozanib-eksponering, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Erfaring med bruk av tivozanib hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er begrenset, og det anbefales å utvise forsiktighet.

CYP og UGT in vitro studier

In vitro studier med tivozanib indikerte at det ikke er en induktor av CYP-enzym. *In vitro* studier utført i humane levermikrosomer og hepatocytter som evaluerte aktiviteten til CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 antydte at tivozanib er en svak induktor av CYP2B6 og CYP2C8. Basert på *in vitro* IC_{50} og *in vivo* ubundet C_{\max} , var det usannsynlig at tivozanib påvirker aktive substanser som metaboliseres via disse enzymveiene.

Studier som ble foretatt *in vitro* viste at tivozanib ikke er en potent hemmer av UGTs (UDP-glukuronosyltransferase) metabolske aktiviteter, og kliniske relevante legemiddelinteraksjoner er usannsynlig med legemidler som metaboliseres via disse signalveiene.

Transportør in vitro studier

In vitro studier har vist at tivozanib verken er et substrat eller en inhibitor for transportørproteinene MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP. Tivozanib var heller ikke en *in vitro*-hemmer av OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 og MATE2-K eller substrat for MRP2 og BCRP.

Tivozanib hemmer transportørproteinene BCRP *in vitro* ved konsentrasjoner som mest sannsynlig vil begrense effekten av intestinal BCRP-aktivitet *in vivo*.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og som er av mulig klinisk betydning, er som følger.

I gjentatte dose-toksisitetsstudier hos rotter er det sett abnormiteter i voksende fortenner (tynne skjøre tenner, tanntap, malokklusjoner) ved omtrent 2 ganger høyere doser enn den beregnede humanekvivalente dosen. Hypertrofi i vekstplate ble sett ved doser 0,7-7 ganger høyere enn beregnet humanekvivalent dose. Tivozanib viste seg å forårsake hypertrofi i vekstplate, manglende aktiv corpora lutea og ingen modne follikler i cynomolgusaper ved doser som gav eksponeringsnivåer tilsvarende de som ble sett i anbefalt klinisk dose.

Reproduksjon, mutagenese, redusert fertilitet

Tivozanib kan redusere fertiliteten hos mennesker. I prekliniske studier hvor parrings- og fertilitetsparametre i hannrotter ble vurdert, førte doser på > 2 ganger høyere enn anbefalt klinisk dose til økt bitestikkel- og testikkelvekt som er forenlig med infertilitet. Økt testikkelvekt ble sett ved en dose som var 7 ganger høyere enn anbefalt klinisk dose. I hunnrotter ble det konstatert en økning i ikke levedyktige foster ved en dose på 0,7 ganger den anbefalte kliniske dosen, mens dosenivåer på ≥ 2 ganger anbefalt klinisk dose førte til infertilitet.

Tivozanib viste seg å være teratogent, embryotoksisk og føtotoksisk i drektige hunnrotter ved dosenivåer som var 5 ganger lavere enn anbefalt klinisk dose (basert på et menneske på 60 kg). Studier i drektige kaniner viste ingen effekt på morens helse eller embryoføtal utvikling ved doser omtrent 0,6 ganger human eksponering ved anbefalt dose.

Karsinogenitet

Det er ikke blitt foretatt karsinogenitetsstudier med tivozanib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoff

Fotivda 890 mikrogram harde kapsler

Kapselinnhold

Mannitol

Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E 171)

Indigokarmin (E 132)

Gult jernoksid (E 172)

Trykkfarge (gul)

Skjellakk

Propylenglykol

Ammoniakkoppløsning, konsentrert

Titandioksid (E 171)

Tartrazin (E 102)

Trykkfarge (blå)

Skjellakk

Propylenglykol

Ammoniakkoppløsning, konsentrert

Indigokarmin (E 132)

Fotivda 1340 mikrogram harde kapsler

Kapselinnhold

Mannitol

Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

Trykkfarge (blå)

Skjellakk

Propylenglykol

Ammoniakkoppløsning, konsentrert

Indigokarmin (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit HDPE-flaske med barnesikring som inneholder 21 harde kapsler.

Hver pakning inneholder 1 flaske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Netherlands B.V.

Beechavenue 54,

1119PW Schiphol-Rijk

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Fotivda 890 mikrogram harde kapsler
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 mikrogram harde kapsler
EU/1/17/1215/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24/08/2017
Dato for siste fornyelse: 15/07/2022

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Fotivda 890 mikrogram harde kapsler
tivozanib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder tivozanibhydrokloridmonohydrat tilsvarende 890 mikrogram tivozanib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder tartrazin. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1215/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fotivda 890 mikrogram

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fotivda 890 mikrogram harde kapsler
tivozanib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder tivozanibhydrokloridmonohydrat tilsvarende 890 mikrogram tivozanib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder tartrazin. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Fotivda 1340 mikrogram harde kapsler
tivozanib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder tivozanibhydrokloridmonohydrat tilsvarende 1340 mikrogram tivozanib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1215/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fotivda 1340 mikrogram

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fotivda 1340 mikrogram harde kapsler
tivozanib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder tivozanibhydrokloridmonohydrat tilsvarende 1340 mikrogram tivozanib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Fotivda 890 mikrogram harde kapsler
Fotivda 1340 mikrogram harde kapsler
tivozanib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Fotivda er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Fotivda
3. Hvordan du bruker Fotivda
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Fotivda
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Fotivda er og hva det brukes mot

Fotivda inneholder virkestoffet tivozanib som er en proteinkinasehemmer. Tivozanib reduserer tilførselen av blod til kreften, noe som hemmer vekst og spredning av kreftceller. Det virker på den måten at det forhindrer aktiviteten til et protein som kalles vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). Ved å blokkere VEGF-aktiviteten, forhindrer man at det dannes nye blodkar.

Fotivda brukes til behandling av voksne med avansert nyrekreft. Det brukes i tilfeller hvor andre behandlinger som interferon alfa eller interleukin-2 enten ikke er blitt tatt i bruk ennå, eller ikke har bidratt til å stanse sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Fotivda

Bruk ikke Fotivda:

- dersom du er allergisk overfor tivozanib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- dersom du bruker johannesurt (også kjent som *Hypericum perforatum*, et plantebasert legemiddel som brukes til behandling av depresjon og angst).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Fotivda:

- dersom du har **høyt blodtrykk**. Fotivda kan øke blodtrykket. Legen din vil sjekke blodtrykket ditt regelmessig, og dersom det er for høyt, vil du enten få blodtrykkssenkende legemidler, eller dosen av Fotivda vil bli redusert. Dersom blodtrykket ditt fortsatt er for høyt, vil legen din enten avbryte eller stoppe behandlingen med Fotivda. Dersom du allerede bruker blodtrykkssenkende legemidler, og legen din reduserer dosen av Fotivda, eller avbryter eller stopper behandlingen, vil du bli sjekket regelmessig for lavt blodtrykk.
- dersom du har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) eller en rift i

blodåreveggen.

- dersom du har hatt problemer med **blodpropper**.
Behandling med Fotivda kan øke risikoen for å utvikle blodpropp (trombose) i blodkarene som kan løsrive seg, følge med blodstrømmen og deretter å blokkere et annet blodkar.
Fortell legen din om du noen gang har hatt noe av de følgende:
 - Blodpropp i lungene (med hoste, brystmerter, plutselig kortpustethet eller hostet opp blod)
 - Blodpropp i ben, armer, øye eller hjerne (med smerte eller hevelse i hender eller føtter, nedsatt syn eller endringer i din mentale tilstand)
 - Slag, eller tegn og symptomer på drypp (transitorisk iskemisk anfall)
 - Hjerterinfarkt
 - Høyt blodtrykk
 - Diabetes
 - Større kirurgisk inngrep
 - Flere skader, f.eks. benbrudd og skade på indre organer
 - Manglende evne til å bevege deg over en lang periode
 - Hjertesvikt som kan føre til kortpustethet eller hovne ankler
 - Åndenød, blåfarget hud samt fingertupper eller lepper, rastløshet, angst, forvirring, endret bevissthet eller bevissthetsfølelse, rask og kort pust, rask hjerterytme eller overdreven svetting.
- dersom du har eller har hatt noen av disse symptomene, eller blir behandlet for hjertesvikt:
 - Kortpustethet (dyspné) når du gjør ting eller når du ligger ned
 - Følelse av svakhet og tretthet
 - Hovne (ødem) ben, ankler og føtter
 - Nedsatt evne til fysisk aktivitet
 - Vedvarende hoste eller hvesende pust med hvitt eller rosa blodfarget slimTegn og symptomer på hjertesvikt vil bli kontrollert mens du tar legemidlet ditt. Legen din vil redusere dosen av Fotivda, eller avbryte eller stoppe behandlingen, dersom nødvendig.
- dersom du har fått eller får behandling for **rask eller uregelmessig hjerterytme (arytmi)**.
Legen din vil overvåke virkningen av Fotivda på hjertet ditt ved å måle hjertets elektriske aktivitet (elektrokardiogram), eller ved å måle kalsium-, magnesium og kaliumnivåene i blodet ditt under behandlingen.
- dersom du har **problemer med leveren**.
Legen din vil sjekke leverfunksjonen regelmessig både før og under behandling med Fotivda (f.eks. med blodprøver) og, dersom nødvendig, redusere hvor ofte du tar Fotivda.
- dersom du har **problemer med skjoldbruskkjertelen eller bruker legemidler for å behandle en stoffskiftesykdom**.
Behandling med Fotivda kan føre til at skjoldbruskkjertelen ikke fungerer så bra som vanlig.
Legen din vil sjekke skjoldbruskkjertelens funksjon både før og under behandling med Fotivda (f.eks. med blodprøver).

Snakk med legen din, apotek eller sykepleier mens du bruker Fotivda:

- dersom du blir **kortpustet eller har hovne ankler**.
Ta umiddelbart kontakt med legen din da dette kan være symptomer på hjertesvikt. Legen din vil sjekke dette, og avhengig av alvorlighetsgrad, enten redusere dosen av Fotivda, eller avbryte eller stoppe behandlingen med Fotivda.
- dersom du har **blødningsproblemer**.
Behandling med Fotivda kan øke risikoen for blødning. Dersom du har blødningsproblemer (med smerter og hevelse i mage (abdomen), kaster opp blod, hoster opp blod, svart avføring, blod i urinen, hodepine eller endringer i din mentale tilstand), må du umiddelbart fortelle legen din om dette. Det kan bli nødvendig å midlertidig stoppe behandlingen med Fotivda.

- dersom laboratorietester viser at du har **protein i urinen din**. Legen din vil sjekke dette både før og under behandlingen. Avhengig av resultatene vil legen din enten redusere dosen av Fotivda, eller avbryte eller stoppe denne behandlingen.
- dersom du har en hjernelidelse kalt **posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)**. Ta kontakt med legen din umiddelbart dersom du har symptomer som hodepine, anfall, manglende energi, forvirring, blindhet eller andre syns- eller nevrologiske forstyrrelser som svakhet i en arm eller et ben. Dersom PRES blir diagnostisert, vil legen din stoppe behandlingen med Fotivda.
- dersom **huden i håndflatene og på fotsålene dine** blir tørr, får sprekker, skaller av eller flasser, eller du kjenner prikking eller sviing. Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles hånd-fot syndrom. Legen din vil behandle tilstanden, og avhengig av alvorlighetsgrad, enten redusere dosen av Fotivda, eller avbryte eller stoppe denne behandlingen.
- dersom du har symptomer på **gastrointestinal perforasjon eller fisteldannelse** (dannelse av hull i magesekken eller tarmene, eller dannelse av unormale passasjer mellom deler av tarmsystemet) som sterke magesmerter, frysninger, feber, kvalme, oppkast eller smertefull tarmobstruksjon, diaré eller rektal blødning. Legen din vil sjekke deg regelmessig for disse symptomene under behandlingen med Fotivda.
- dersom du skal **opereres eller gjennomgå andre former for kirurgi**. Legen din kan komme til å anbefale at du midlertidig stopper å ta Fotivda dersom du skal opereres eller gjennomgå et kirurgisk inngrep, da det kan påvirke sårtilhelingen.

Barn og ungdom

Ikke gi Fotivda til barn eller ungdom under 18 år. Dette legemidlet er ikke blitt studert hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Fotivda

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også plantebaserte produkter og andre reseptfrie legemidler du har kjøpt.

Virkingen av Fotivda kan bli redusert når det tas sammen med visse andre legemidler. Informer legen din om du tar noen av de følgende legemidlene, da legen muligens vil komme til å endre legemidlene dine:

- deksametason (et kortikosteroid som brukes til å redusere betennelse og behandling av forstyrrelser i immunsystemet);
- rosuvastatin (et legemiddel som brukes til å hjelpe å senke kolesterolnivåene i blodet ditt);
- fenobarbital, fenytoin, karbamazepin (brukt til behandling av epilepsi);
- nafcillin, rifampicin, rifabutin, rifapentin (antibiotika);
- johannesurt (også kjent som *Hypericum perforatum*, et plantebasert legemiddel som brukes til behandling av angst og depresjon). Dette plantebaserte legemidlet skal ikke brukes samtidig med Fotivda.

Graviditet, amming og fertilitet

- **Ikke ta Fotivda dersom du er gravid.** Si i fra til legen din som vil fortelle deg om risikoene ved å ta Fotivda for deg og barnet ditt.
- Både du og partneren din må **bruke sikker prevensjon**. Dersom du eller partneren din tar hormonell prevensjon (p-pille, implantat eller plaster), **må** du i tillegg **bruke en barrieremetode** under hele behandlingen, og i minst én måned etter fullført behandling.

- **Du må ikke amme mens du tar Fotivda.** Det er ikke kjent om innholdstoffene i Fotivda går over i morsmelk. Snakk med legen din dersom du allerede ammer.
- Snakk med legen din dersom du planlegger å bli gravid da Fotivda kan påvirke **fertiliteten** hos menn og kvinner.

Kjøring og bruk av maskiner

Fotivda kan ha bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg svimmel, trett eller svak. Se også avsnitt 4 “Mulige bivirkninger”.

Fotivda inneholder tartrazin (E 102)

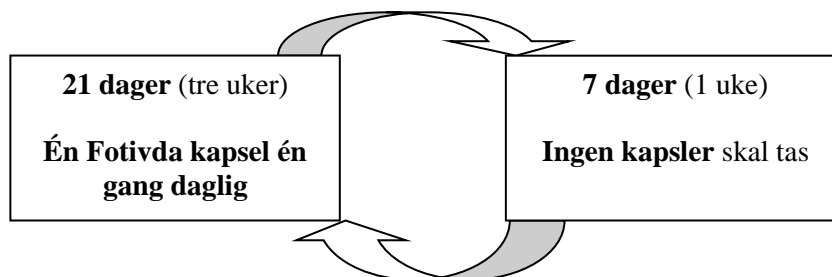
Trykkfargen som er brukt på Fotivda 890 mikrogram kapsel inneholder tartrazin (E 102) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Fotivda

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt dose

Den anbefalte dosen er én Fotivda 1340 mikrogram kapsel én gang daglig i 21 dager (3 uker), etterfulgt av en 7 dagers (1 uke) periode hvor det ikke skal tas noen kapsler. Dette skjemaet gjentas i sykluser på 4 uker.



Legen din vil sjekke deg regelmessig, og du vil kunne fortsette å ta Fotivda som vanlig så lenge det virker og du ikke har noen uakseptable bivirkninger.

Redusert dose

Dersom du skulle oppleve alvorlige bivirkninger, kan legen din avgjøre å avbryte behandlingen med Fotivda og/eller redusere dosen til: Én Fotivda 890 mikrogram kapsel én gang daglig i 21 dager (3 uker), etterfulgt av en 7 dagers (1 uke) periode hvor det ikke skal tas noen kapsler. Dette skjemaet gjentas i sykluser på 4 uker.

Leverproblemer

Dersom du har **leverproblemer** kan legen redusere inntaket av dosen til én dose annenhver dag (f.eks. én 1340 mikrogram kapsel annenhver dag).

Inntak sammen med vann og mat

Fotivda må tas med et glass vann, enten sammen med eller utenom et måltid. Kapselen skal svelges hel. Kapselen må ikke tygges, løses opp i vann eller åpnes før den svelges.

Dersom du tar for mye av Fotivda

Dersom du har tatt flere kapsler enn den foreskrevne dosen på én kapsel daglig, må du ta kontakt med legen din med en gang. Ved å ta for mye Fotivda er det mer sannsynlig at det vil oppstå bivirkninger, eller bivirkningene kan være alvorligere, spesielt høyt blodtrykk. Søk **medisinsk hjelp med en gang**

dersom du opplever forvirring, endringer i din mentale tilstand eller hodepine, da dette er symptomer på høyt blodtrykk.

Dersom du har glemt å ta Fotivda

Dersom du har glemt å ta en kapsel, **ikke** ta en kapsel som erstatning for den glemte. Ta neste dose som planlagt til vanlig tid.

Du **må ikke** ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du kaster opp etter å ha tatt Fotivda, må du **ikke** ta en kapsel som erstatning for den du kastet opp. Ta neste dose som planlagt til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Fotivda

Du må ikke slutte å ta dette legemidlet med mindre legen din sier du skal gjøre det. Dersom du slutter å ta kapslene kan tilstanden din forverre seg.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Høyt blodtrykk er en veldig vanlig bivirkning, men også den mest alvorlige (se også i avsnitt 2 “Advarsler og forsiktighetsregler”).

Fortell legen din umiddelbart om du tror du har **høyt blodtrykk**. Symptomene omfatter sterk hodepine, uklart syn, kortpustethet, endringer i din mentale tilstand som f.eks. å føle seg engstelig, forvirret eller desorientert.

Legen din vil sjekke blodtrykket regelmessig under behandlingen med Fotivda. Dersom du utvikler høyt blodtrykk, kan legen enten gi deg blodtrykkssenkende legemidler, redusere dosen av Fotivda eller stoppe behandlingen med Fotivda.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Talevansker
- Diaré
- Tap av matlyst, vekttap
- Hodepine
- Pustevansker, kortpustethet ved fysisk aktivitet, hoste
- Tretthet (fatigue), uvanlig svakhet, smerter (inkludert i munn, ben, ekstremiteter, siden av kroppen, lyske, svulst)
- Betennelse i munnen, lett smerte eller ubehag i munnen, uvel, smerter, ubehag og hardhet i magen
- Hånd-fot syndrom med rødhet i huden, opphovning, nummenhet og flassende hud i håndflater og på fotsåler
- Ryggsmerter
- Tretthet (fatigue) og manglende energi

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- Underaktiv skjoldbruskkjertel som kan forårsake symptomer som tretthet, sløvhet, muskelsvakhet, lav hjerterytme, vektøkning
- Søvnløshet

- Nerveskade inkludert nummenhet, stikking og prikking, følsom hud eller nummenhet og svakhet i armer og ben
- Synsproblemer inkludert uklart syn
- Rask puls, trykk over brystet, hjerteinfarkt/reduisert blodstrøm til hjertet, blodpropp i en arterie (blodåre)
- Blodpropp i lungene. Symptomer omfatter hoste, brystmerter, akutt åndenød eller opphosting av blod
- Blodpropp i en dyp vene som for eksempel i beinet
- Veldig høyt blodtrykk som fører til slag, hudrødme
- Neseblødning, rennende nese, tett nese
- Flatulens, halsbrann, vanskeligheter med å svelge og smerter ved svelging, sår hals, oppsvulmet mage, hoven og smertefull tunge, betent smertefullt og/eller blødende tannkjøtt
- Smaksforandringer eller tap av smak
- Ørhet, ringing i ørene (øresus), ørhet og svimmelhetsfølelse (vertigo)
- Blødning, f.eks. i hjernen, fra munn, tannkjøtt, lunger, mage, tarmsår, kvinnelige kjønnsorganer, anus, binyre
- Opphosting av blod, oppkast av blod
- Blekhet og trøtthet på grunn av blødninger
- Oppkast, fordøyelsesbesvær, forstoppelse, munntørhet
- Kløende hud, utslett, kløe på kroppen, flassende hud, tørr hud, hårtap, hudrødme inkludert på hender og kropp, akne
- Feber, brystmerter, hovne føtter og ben, frysninger og lav kroppstemperatur
- Leddsmerter, muskelsmerter
- Økt proteinmengde i urinen
- Unormale blodprøveresultater for lever, bukspyttkjertel, nyrer og skjoldbruskkjertel
- Betennelse i bukspyttkjertelen som forårsaker sterke magesmerter som kan stråle ut i ryggen

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- Hudutslett med puss, soppinfeksjoner
- Økt risiko for blåmerker, blødning i huden
- Overaktiv skjoldbruskkjertel (som kan forårsake symptomer som økt matlyst, vekttap, varmeintoleranse, økt svetting, skjelvninger, rask puls), forstørret skjoldbruskkjertel
- Økning i antallet av røde blodlegemer
- Hukommelsestap
- Midlertidig redusert blodstrøm til hjernen
- Tåreflod
- Tette ører
- Mangelfull blodstrøm gjennom blodårene i hjertet
- Magesår i tynntarmen
- Rød, hoven og sår hud, hudblemmer, overdreven svetting, elveblest
- Muskelsvakhet
- Hovne eller irriterte slimhinner
- Unormalt elektrokardiogram (EKG), rask og/eller uregelmessig puls
- Hjertefeil. Symptomer omfatter kortpustethet eller hovne ankler. Opphovning i lungene på grunn av vannansamling

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

- Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES). Symptomer omfatter hodepine, anfall, manglende energi, forvirring, blindhet eller andre syns- eller nevrologiske forstyrrelser

Ikke kjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Fotivda

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Fotivda

Fotivda 890 mikrogram harde kapsler

Virkestoff er tivozanib. Hver harde kapsel inneholder tivozanibhydrokloridmonohydrat tilsvarende 890 mikrogram tivozanib.

Andre innholdsstoffer er:

- *Kapselinnhold*: mannitol, magnesiumstearat.
- *Kapselskall*: gelatin, titandioksid (E 171), indigokarmin (E 132), gult jernoksid (E 172).
- *Trykkfarge, gul*: skjellakk, propylenglykol, konsentrert ammoniakoppløsning, titandioksid (E 171), tartrazin (E 102) (se avsnitt 2 “Fotivda inneholder tartrazin (E 102)”).
- *Trykkfarge, blå*: skjellakk, propylenglykol, konsentrert ammoniakoppløsning, indigokarmin (E 132).

Fotivda 1340 mikrogram harde kapsler

Virkestoff er tivozanib. Hver harde kapsel inneholder tivozanibhydrokloridmonohydrat tilsvarende 1340 mikrogram tivozanib.

Andre innholdsstoffer er:

- *Kapselinnhold*: mannitol, magnesiumstearat.
- *Kapselskall*: gelatin, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172).
- *Trykkfarge, blå*: skjellakk, propylenglykol, konsentrert ammoniakoppløsning, indigokarmin (E 132).

Hvordan Fotivda ser ut og innholdet i pakningen

Fotivda 890 mikrogram harde kapsler har et mørkeblått, ugjennomsiktig toppstykke og et lysegult, ugjennomsiktig hovedstykke, merket med “TIVZ” i gult på toppstykket og “LD” i mørkeblått på hovedstykket.

Fotivda 1340 mikrogram harde kapsler har et lysegult, ugjennomsiktig toppstykke og et lysegult, ugjennomsiktig hovedstykke, merket med “TIVZ” i mørkeblått på toppstykket og “SD” i mørkeblått på hovedstykket.

Fotivda 890 mikrogram og Fotivda 1340 mikrogram er tilgjengelig i pakninger med 21 kapsler i HDPE-flasker med barnesikring.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.