

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fotivda 890 mikrogramów, kapsułki twarde
Fotivda 1340 mikrogramów, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fotivda 890 mikrogramów, kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera tiwozanibu chlorowodrek jednowodny w ilości odpowiadającej 890 mikrogramom tiwozanibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera ilości śladowe tartrazyny (E102) (8-12% zawartości żółtego atramentu) (patrz punkt 4.4).

Fotivda 1340 mikrogramów, kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera tiwozanibu chlorowodrek jednowodny w ilości odpowiadającej 1340 mikrogramom tiwozanibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Fotivda 890 mikrogramów, kapsułki twarde

Kapsułki twarde z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i jasnożółtym nieprzezroczystym korpusem, z żółtym nadrukiem „TIVZ” na wieczku i ciemnoniebieskim nadrukiem „LD” na korpusie.

Fotivda 1340 mikrogramów, kapsułki twarde

Kapsułki twarde z jasnożółtym, nieprzezroczystym wieczkiem i jasnożółtym nieprzezroczystym korpusem, z ciemnoniebieskim nadrukiem „TIVZ” na wieczku i ciemnoniebieskim nadrukiem „SD” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Fotivda jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Fotivda powinno odbywać się pod nadzorem lekarza wyspecjalizowanego w zakresie stosowania leczenia przeciwnowotworowego.

Dawkowanie

Zalecana dawka tiwozanibu wynosi 1340 mikrogramów raz na dobę przez 21 dni, po czym należy zrobić przerwę wynoszącą 7 dni, aby zakończyć jeden pełny cykl leczenia trwający 4 tygodnie.

Ten schemat leczenia należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Nie należy stosować więcej niż jednej dawki produktu Fotivda na dobę.

Modyfikacja dawki

Wystąpienie działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania leczenia tiwozanibem i (lub) zmniejszenia dawki tiwozanibu (patrz punkt 4.4). W badaniu głównym, dawka została zmniejszona w przypadku zdarzeń stopnia 3 i leczenie zostało przerwane w przypadku zdarzeń stopnia 4.

Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę tiwozanibu można zmniejszyć do 890 mikrogramów raz na dobę w ramach normalnego schematu leczenia przez 21 dni, po którym następuje 7-dniowa przerwa.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki, nie należy przyjmować nowej dawki przed kolejną zaplanowaną dawką. Następną dawkę należy przyjąć w następnym zaplanowanym terminie.

W razie wystąpienia wymiotów nie należy przyjmować nowej dawki przed kolejną zaplanowaną dawką. Następną dawkę należy przyjąć w następnym zaplanowanym terminie.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tiwozanibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Stosowanie tiwozanibu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z powodu ograniczonego doświadczenia oraz u pacjentów dializowanych, ponieważ nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania tiwozanibu w tej populacji pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U wszystkich pacjentów należy wykonać badania czynności wątroby, w tym oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), stężenia bilirubiny i aktywności fosfatazy alkalicznej (AP), aby określić czynność wątroby przed rozpoczęciem i podczas leczenia tiwozanibem.

Stosowanie tiwozanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy podawać tylko jedną kapsułkę tiwozanibu 1340 mikrogramów raz na dwa dni, ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka działań niepożądanych spowodowanego narażeniem na działanie dawki 1340 mikrogramów codziennie (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2). Nie jest konieczna modyfikacja dawki w przypadku podawania tiwozanibu pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Tiwozanib należy stosować ostrożnie ze ścisłym monitorowaniem tolerancji u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt Fotivda jest stosowany doustnie.

Produkt Fotivda można przyjmować z posiłkami lub bez posiłków (patrz punkt 5.2). Należy połączyć kapsułkę w całości popijając szklanką wody. Nie należy otwierać kapsułek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie jednoczesne z preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadciśnienie tętnicze

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu wystąpiło nadciśnienie tętnicze (w tym także trwałe, ciężkie nadciśnienie tętnicze) (patrz punkt 4.8). U około jednej trzeciej pacjentów, nadciśnienie tętnicze wystąpiło w okresie pierwszych 2 miesięcy leczenia. Ciśnienie krwi powinno być dobrze kontrolowane przed rozpoczęciem podawania tiwozanibu. Podczas leczenia należy kontrolować stan pacjentów w celu sprawdzenia, czy nie występuje nadciśnienie tętnicze, i w razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie nadciśnienia zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W razie utrzymywania się nadciśnienia tętniczego pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia nadciśnienia, dawkę tiwozanibu należy zmniejszyć lub jego podawanie należy przerwać i wznowić w mniejszej dawce, kiedy ciśnienie krwi będzie pozostawać pod kontrolą, w zależności od oceny klinicznej (patrz punkt 4.2). Przerwanie leczenia należy rozważyć w przypadkach trwałego, ciężkiego nadciśnienia tętniczego, zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (patrz poniżej) lub innych powikłań związanych z nadciśnieniem tętniczego. Pacjenci, którym podawane są leki przeciwnadciśnieniowe, powinni być monitorowani w celu stwierdzenia ewentualnego niedociśnienia w razie przerwania lub zakończenia leczenia tiwozanibem.

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu wystąpiły tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.8). Czynniki ryzyka tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych są nowotwory złośliwe, wiek powyżej 65 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, hipercholesterolemia oraz przebyte choroby zakrzepowo-zatorowe. Tiwozanib nie był badany u pacjentów, u których tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły w okresie 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania klinicznego. Tiwozanib musi być stosowany z ostrożnością u pacjentów, którzy są w grupie ryzyka lub u których w wywiadzie wystąpiły takie zdarzenia (takie jak zawał mięśnia sercowego, udar).

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłaszano żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich (patrz punkt 4.8). Czynniki ryzyka żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych są poważne zabiegi chirurgiczne, urazy wielonarządowe, wcześniejsze żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, podeszły wiek, otyłość, niewydolność serca lub dróg oddechowych oraz długotrwałe pozostawanie w bezruchu. Tiwozanib nie był badany u pacjentów, u których żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły w okresie 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania klinicznego. Decyzje dotyczące leczenia, w szczególności pacjentów należących do grupy ryzyka żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, należy podjąć na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta.

Niewydolność serca

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu w monoterapii dotyczącej leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, zgłaszano niewydolność serca (patrz punkt 4.8). Przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca należy systematycznie monitorować podczas leczenia tiwozanibem. Postępowanie w razie wystąpienia niewydolności serca może wymagać tymczasowego przerwania lub ostatecznego zakończenia leczenia tiwozanibem i (lub)

zmniejszenia jego dawki, a także leczenia potencjalnych przyczyn niewydolności serca, takich jak nadciśnienie tętnicze.

Krwawienie

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłaszano przypadki krwawienia (patrz punkt 4.8). Tiwozanib musi być stosowany z ostrożnością u pacjentów, którzy są w grupie ryzyka lub u których w wywiadzie wystąpiły krwawienia. Jeżeli krwawienie wymaga interwencji medycznej, leczenie tiwozanibem należy tymczasowo przerwać.

Białkomocz

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłaszano białkomocz (patrz punkt 4.8). Białkomocz należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia oraz systematycznie w jego trakcie. U pacjentów, u których wystąpił białkomocz stopnia 2 ($> 1,0-3,4$ g/24 godziny) lub stopnia 3 ($\geq 3,5$ g/24 godziny) zgodnie z Kryteriami Ujednoliconej Terminologii Toksyczności wg National Cancer Institute [ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE]), dawkę tiwozanibu należy zmniejszyć lub leczenie należy tymczasowo przerwać. Jeśli u pacjenta wystąpi białkomocz stopnia 4 (zespół nerczycowy), leczenie tiwozanibem należy zakończyć. Czynnikiem ryzyka białkomoczu jest wysokie ciśnienie krwi.

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłaszano zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8). W większości przypadków zwiększonej aktywności AlAT, AspAT nie towarzyszyło równoczesne zwiększenie stężenia bilirubiny. Aktywność AlAT, AspAT, stężenie bilirubiny i aktywność AP należy kontrolować przed rozpoczęciem leczenia tiwozanibem oraz systematycznie w jego trakcie, ze względu na potencjalne ryzyko hepatotoksyczności (patrz punkt 4.2).

Stosowanie tiwozanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

W badaniach klinicznych stwierdzony został jeden przypadek zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii po zakończeniu leczenia tiwozanibem (patrz punkt 4.8). Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii to zaburzenie neurologiczne, którego objawy mogą obejmować ból głowy, napad padaczkowy, bezwład, dezorientację, ślepotę oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Może wystąpić łagodnego do ciężkiego nadciśnienie tętnicze. W celu potwierdzenia diagnozy dotyczącej zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii konieczne jest wykonanie badania metodą rezonansu magnetycznego. U pacjentów, u których wystąpiły przedmiotowe lub podmiotowe objawy zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii, leczenie tiwozanibem należy zakończyć. Dane dotyczące bezpieczeństwa wznowienia leczenia tiwozanibem u pacjentów, u których wystąpił zespół tylnej odwracalnej encefalopatii nie są znane, tiwozanib należy więc stosować u tych pacjentów z ostrożnością.

Reakcje skórne dotyczące dłoni i stóp (ang. *hand foot skin reaction*, HFSR)

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłoszone zostały przypadki reakcji skórnych dotyczących dłoni i stóp (erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej). Większość zdarzeń w ramach pięciu badań dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego było stopnia 1 lub 2 według skali CTC (zdarzenia stopnia CTC ≥ 3 zaobserwowano u $< 2\%$ pacjentów leczonych tiwozanibem), nie stwierdzono zdarzeń poważnych (patrz punkt 4.8). Postępowanie u pacjentów, u których wystąpiły reakcje skórne dłoni i stóp może obejmować leczenie miejscowe w celu zmniejszenia objawów, z uwzględnieniem tymczasowego przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki produktu, bądź - w przypadkach ciężkich lub utrzymujących się - całkowitego zakończenia leczenia.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT/QTc (patrz punkt 4.8 i punkt 5.1). Wydłużenie odstępu QT/QTc może prowadzić do podwyższonego ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca. Zaleca się stosowanie tiwozanibu z ostrożnością u pacjentów, u których w wywiadzie występuje wydłużenie odstępu QT lub inna, istotna

choroba serca oraz u pacjentów, którym podawane są inne leki, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT. Zaleca się początkową i okresową kontrolę elektrokardiogramu i utrzymywanie stężenia elektrolitów (np. wapnia, magnezu, potasu) w zakresie normy.

Perforacja przewodu pokarmowego/przetoka

Zaleca się systematyczne monitorowanie objawów perforacji przewodu pokarmowego lub przetoki przez cały czas leczenia tiwozanibem. Tiwozanib należy stosować z ostrożnością u pacjentów należących do grupy ryzyka perforacji przewodu pokarmowego lub przetoki.

Powikłania w gojeniu ran

Ze względów ostrożności, tymczasowe przerwanie leczenia tiwozanibem jest zalecane u pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym. Decyzję dotyczącą wznowienia leczenia tiwozanibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć na podstawie oceny klinicznej prawidłowego gojenia ran.

Niedoczynność tarczycy

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Niedoczynność tarczycy została zaobserwowana na każdym etapie leczenia tiwozanibem. Stwierdzone zostało jej wystąpienie już po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Czynnikiem ryzyka niedoczynności tarczycy są: wcześniejsze występowanie niedoczynności tarczycy oraz przyjmowanie leków przeciwko niedoczynności tarczycy. Czynność tarczycy należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia tiwozanibem oraz systematycznie w jego trakcie. Niedoczynność tarczycy należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dysfonia, biegunka, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu i niedoczynność tarczycy może występować częściej u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Pracownicy służby zdrowia powinni być świadomi, że u pacjentów w podeszłym wieku istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych.

Tartrazyna

Kapsułki twarde Fotivda 890 mikrogramów zawierają tartrazynę (E102), która może powodować reakcje alergiczne.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Fotivda należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

Przeciwwskazane jest stosowanie jednocześnie z preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Jeżeli pacjent przyjmuje już ziele dziurawca zwyczajnego, należy przerwać jego przyjmowanie przed rozpoczęciem leczenia tiwozanibem. Skutki działania dziurawca zwyczajnego mogą utrzymywać się przez co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu leczenia dziurawcem zwyczajnym (patrz punkt 4.3).

Silne induktory CYP3A4

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie pojedynczej dawki 1340 mikrogramów tiwozanibu z silnym induktorem CYP3A4 w stanie stacjonarnym (ryfampicyna 600 mg raz na dobę) powodowało skrócenie okresu półtrwania tiwozanibu ze 121 do 54 godzin, co było związane ze zmniejszeniem $AUC_{0-\infty}$ o 48% po podaniu pojedynczej dawki w porównaniu z $AUC_{0-\infty}$ w przypadku braku ryfampicyny. Średnia wartość C_{max} i AUC_{0-24h} nie zmieniła się w sposób znaczący (odpowiednio zwiększenie o 8% i zmniejszenie o 6%). Nie badano działania klinicznego silnych induktorów CYP3A4 na tiwozanib podawany w powtarzanych dawkach dobowych, ale

potencjalny średni czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego i średnie stężenie tiwozanibu w surowicy w stanie stacjonarnym mogą być zmniejszone, ze względu na skrócenie okresu półtrwania. Zaleca się, aby podczas ewentualnego jednoczesnego stosowania tiwozanibu i silnych induktorów CYP3A4 zachować ostrożność.

Nie oczekuje się istotnego klinicznie wpływu umiarkowanych induktorów CYP3A4 na ekspozycję na tiwozanib.

Inhibitory CYP3A4

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie tiwozanibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem (400 mg raz na dobę), nie miało wpływu na stężenie tiwozanibu w surowicy (C_{max} lub AUC); w związku z tym modyfikacja ekspozycji na tiwozanib pod wpływem działania inhibitora CYP3A4 jest mało prawdopodobna.

Produkty lecznicze, których wchłanianie jelitowe jest ograniczane przez BCRP

In vitro tiwozanib hamuje działanie białka transportującego BCRP, ale znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznanne (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność, jeżeli tiwozanib jest stosowany jednocześnie z rozuwastatyną. Alternatywnie należy rozważyć zastosowanie innej statyny niepodlegającej wchłanianiu jelitowemu ograniczonemu przez BCRP. Pacjenci z istotną klinicznie interakcją (wplywu/aktywnego transportu) w jelitach w czasie doustnego przyjmowania substratu dla białek BCRP powinni przestrzegać odpowiedniego odstępu czasowego (np. 2 godziny) pomiędzy zastosowaniem tiwozanibu i leku będącego substratem BCRP.

Środki antykoncepcyjne

Nie jest obecnie wiadomo, czy tiwozanib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w związku z tym kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny stosować również mechaniczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia tiwozanibem. Partnerki przyjmujących tiwozanib pacjentów płci męskiej powinny również unikać zajścia w ciążę. Pacjenci płci męskiej i żeńskiej oraz ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia oraz przez co najmniej jeden miesiąc po zakończeniu terapii. Obecnie nie wiadomo, czy tiwozanib może powodować zmniejszenie skuteczności działania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w związku z tym kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny stosować również mechaniczną metodę antykoncepcji.

Ciąża

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania tiwozanibu u kobiety w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Tiwozanibu nie należy stosować podczas ciąży. W razie stosowania tiwozanibu podczas ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w okresie przyjmowania tiwozanibu, należy wyjaśnić pacjentce potencjalne zagrożenia dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tiwozanibu przenika do mleka ludzkiego, ale potencjalnie zagrożenie istnieje. Ze względu na potencjalne pośrednie działania niepożądane tiwozanibu u dzieci karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas przyjmowania tiwozanibu.

Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano, że leczenie tiwozanibem może mieć wpływ na płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tiwozanib może mieć nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o konieczności zachowania ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w razie wystąpienia astenii, zmęczenia i (lub) zawrotów głowy podczas leczenia tiwozanibem (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane zbiorcze dotyczące 674 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy kontynuowali przyjmowanie tiwozanibu jako leczenia początkowego w terapii badanej w ramach pięciu kluczowych badań dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego, zostały przeanalizowane w celu opracowania ogólnej oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji tiwozanibu.

Najważniejszym, ciężkim działaniem niepożądanym jest nadciśnienie tętnicze. Najczęściej występujące działania niepożądane każdego stopnia obejmują nadciśnienie tętnicze (47,6%), dysfonię (26,9%), zmęczenie (25,8%) i biegunkę (25,5%).

W pięciu kluczowych badaniach dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego, leczenie tiwozanibem zostało przerwane u 20 pacjentów (3%) ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, przede wszystkim nadciśnienia tętniczego (0,4%), trwałego, ciężkiego nadciśnienia (0,3%) lub ostrego zawału mięśnia sercowego (0,3%). Najczęściej występujące działania niepożądane, które były przyczyną zmniejszenia dawki tiwozanibu lub przerwania leczenia, to nadciśnienie tętnicze (4,7%), biegunka (3,1%) i zmęczenie (1,8%).

U pacjentów przyjmujących tiwozanib jako terapię początkową, wystąpiły trzy działania niepożądane ze skutkiem śmiertelnym. Jednym z nich było niekontrolowane nadciśnienie tętnicze w przypadku podejrzenia przedawkowania (patrz punkt 4.9), natomiast dwa pozostałe zostały zgłoszone jedynie jako zgon.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące u pacjentów, u których kontynuowane było leczenie tiwozanibem jako leczenie początkowe podczas terapii badanej w ramach pięciu badań dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego zostały zebrane i wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (przedstawione z uwzględnieniem częstości ich występowania dla wszystkich przyczyn)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niebyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenia grzybicze Wysypka krostkowa		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	Małopłytkowość Zwiększone stężenie hemoglobiny		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niebyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność tarczycy	Nadczynność tarczycy Wole tarczycy ¹		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Anoreksja			
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Neuropatia obwodowa ² Zawroty głowy Zaburzenia smaku ³	Przemijające napady niedokrwienne mózgu Zaburzenia pamięci ⁴	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) ⁵	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia ⁶	Wzmoczone łzawienie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy Szumy uszne	Przekrwienie ucha		
Zaburzenia serca		Zawał mięśnia sercowego (ostry) / niedokrwienie mięśnia sercowego ⁷ Dławica piersiowa Tachykardia ⁸	Obrzęk płuc Niewydolność tętnicy wieńcowej Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie		
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Krwawienie ⁹ Tętnicze zdarzenia zakrzepowozatorowe ¹⁰ Żyłne zdarzenia zakrzepowozatorowe ¹¹ Trwałe, ciężkie nadciśnienie tętnicze ¹² Uderzenia gorąca ¹³			tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność ¹⁴ Dysfonia Kaszel	Krwawienie z nosa Wodnista wydzielina z nosa Przekrwienie błony śluzowej nosa			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niebyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ¹⁵ Nudności Biegunka Zapalenie jamy ustnej ¹⁶	Zapalenie trzustki ¹⁷ Dysfagia ¹⁸ Wymioty Refluks żołądkowo-przłykowy Wzdęcia brzucha Zapalenie języka ¹⁹ Zapalenie dziąseł ²⁰ Dyspepsja Zaparcie Suchość w jamie ustnej Wzdęcia	Wrzód dwunastnicy		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność AlAT i (lub) AspAT ²¹ Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa / reakcja skórna dłoni i stóp	Złuszczenie skóry Rumień ²² Świąd ²³ Łysienie Wysypka ²⁴ Trądzik ²⁵ Suchość skóry	Pokrzywka Zapalenie skóry ²⁶ Nadmierne pocenie się Skóra pergaminowa		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle pleców	Bóle stawów Bóle mięśni Bóle kostno-mięśniowe klatki piersiowej	Oslabienie mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Białkomocz Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból ²⁷ Astenia Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej ²⁸ Dreszcze ²⁹ Gorączka Obrzęk obwodowy	Zapalenie błon śluzowych		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niebyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększone stężenie amylazy Zwiększone stężenie lipazy Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego			

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych przedstawiono z uwzględnieniem częstości ich występowania dla wszystkich przyczyn.

Następujące zdarzenia zostały połączone w jedną kategorię:

- 1 Wole, w tym wole i wole guzowate
- 2 Neuropatia obwodowa, w tym hiperestezja, niedoczulica, mononeuropatia, neuropatia obwodowa, czuciowa neuropatia obwodowa i parestezja
- 3 Zaburzenia smaku, w tym utrata odczuwania smaku, zaburzenia smaku i osłabione czucie smaku
- 4 Zaburzenia pamięci, w tym amnezja i zaburzenia pamięci
- 5 Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) nie został stwierdzony u pacjentów leczonych tiwozanibem w pięciu badaniach dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego. U jednego pacjenta wystąpił zespół tylnej odwracalnej encefalopatii stopnia 4 i nadciśnienie tętnicze w Badaniu AV-951-09-901.
- 6 Zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie, pogorszenie ostrości wzroku i zaburzenia widzenia
- 7 Zawał mięśnia sercowego (ostry) / niedokrwienie, w tym ostry zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie i zawał mięśnia sercowego
- 8 Tachykardia, w tym częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz nadkomorowy, tachykardia i częstoskurcz napadowy
- 9 Krwawienie, w tym krwawienie z nadnerczy, krwawienie z odbytu, krwawienie z macicy, krwotok spowodowany przez wrzód dwunastnicy, krwawienie z dziąseł, krwawe wymioty, krwioplucie, niedokrwistość pokrwotoczna, erozyjne, krwotoczne zapalenie żołądka, udar krwotoczny, krwawienie z jamy ustnej, krwotok płucny oraz krwotok z dróg oddechowych
- 10 Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym ostry zawał mięśnia sercowego, zakrzepica tętnicza, zakrzepica tętnicy biodrowej, udar niedokrwienno, zawał mięśnia sercowego i przemijające napady niedokrwienne
- 11 Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żylna i zatorowość płucna
- 12 Trwałe, ciężkie nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy
- 13 Uderzenia gorąca, w tym uderzenia gorąca i nagłe odczucie gorąca
- 14 Dusznosc, w tym dusznosc i dusznosc wysilkowa
- 15 Ból brzucha, w tym uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu, ból w podbrzuszu oraz zwiększone napięcie mięśni brzucha
- 16 Zapalenie jamy ustnej, w tym dyskomfort w jamie ustnej, zaburzenia jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej
- 17 Zapalenie trzustki, w tym zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki
- 18 Dysfagia, w tym dysfagia, odynofagia oraz ból jamy ustnej i gardła
- 19 Zapalenie języka, w tym zapalenie języka i glossodynia
- 20 Zapalenie dziąseł, w tym krwawienie z dziąseł, zaburzenia dziąseł, ból dziąseł i zapalenie dziąseł
- 21 Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) / aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), w tym zwiększona aktywność AlAT i AspAT
- 22 Rumień, w tym rumień, rumień uogólniony i rumień dłoni
- 23 Świąd, w tym świąd uogólniony i świąd
- 24 Wysypka, w tym wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem
- 25 Trądzik, w tym trądzik i trądzikopodobne zapalenie skóry
- 26 Zapalenie skóry, w tym zapalenie skóry i pęcherzowe zapalenie skóry
- 27 Ból, w tym bóle kości, bóle nowotworowe, ból w okolicy lędźwiowej, ból w pachwinach, ból w jamie ustnej, bóle kończyn i ból guza
- 28 Ból w klatce piersiowej, w tym ból w klatce piersiowej i ból w klatce piersiowej z przyczyn nie-kardiologicznych
- 29 Dreszcze, w tym dreszcze i hipotermia

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze zostało zgłoszone jako działanie niepożądane u 47,6% pacjentów, u których tiwozanib stosowano jako terapię początkową; u 23,0% pacjentów stwierdzone zostało nadciśnienie stopnia ≥ 3 wg klasyfikacji CTC. Trwałe, ciężkie nadciśnienie tętnicze („przełom nadciśnieniowy”) zostało zgłoszone jako działanie niepożądane u 1,0% pacjentów, natomiast nadciśnienie tętnicze stopnia 3 lub wyższego wg klasyfikacji CTC u 0,9% pacjentów. Jeden pacjent zmarł w wyniku niekontrolowanego nadciśnienie tętniczego z podejrzeniem przedawkowania.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) został stwierdzony u jednego pacjenta leczonego na inne schorzenie, niż rak nerkowokomórkowy po około 8 tygodniach przyjmowania tiwozanibu. Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii to zaburzenie neurologiczne, którego objawy mogą obejmować ból głowy, napad padaczkowy, bezwład, dezorientację, ślepotę oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Może wystąpić łagodne do ciężkiego nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).

Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zatorowość płucna została stwierdzona u pacjentów (0,7%), u których tiwozanib był stosowany jako terapia początkowa w ramach pięciu kluczowych badań dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego, w większości stopnia ≥ 3 wg klasyfikacji CTC (patrz punkt 4.4). Zakrzepica żył głębokich została również zgłoszona u dwóch pacjentów (0,3%), u których tiwozanib był stosowany jako terapia początkowa oraz u jednego pacjenta (0,1%) była stopnia ≥ 3 wg klasyfikacji CTC.

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe stwierdzone u pacjentów, u których tiwozanib był stosowany jako terapia początkowa, obejmowały udar niedokrwienno (1,0%), zawał mięśnia sercowego (0,7%), przemijające napady niedokrwienne (0,7%) i ostry zawał mięśnia sercowego (0,4%), z których większość była co najmniej stopnia 3 wg klasyfikacji CTC, a także zakrzepicę tętnicy biodrowej (0,1%). Nie zostały stwierdzone żadne przypadki śmierci spowodowanej działaniami niepożądanymi w postaci zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów, u których tiwozanib był stosowany jako terapia początkowa, a jedynie zawał mięśnia sercowego ze skutkiem śmiertelnym u pacjenta otrzymującego tiwozanib jako lek drugiej linii.

Niewydolność serca

Obrzęk płuc został zgłoszony u dwóch pacjentów (0,3%), u których tiwozanib był stosowany jako terapia początkowa w ramach pięciu kluczowych badań dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego. Oba zdarzenia były stopnia 3 wg klasyfikacji CTC (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT/QTc

Wydłużenie odstępu QT (stopnia 2 i 3 wg klasyfikacji CTC) zostało zgłoszone u dwóch pacjentów podczas badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania tiwozanibu dla pracy serca, jednak żadne działanie nie zostało uznane za ciężkie (patrz punkt 4.4 i punkt 5.1).

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy została zgłoszona jako działanie niepożądane u 5,6% pacjentów podczas terapii początkowej i sklasyfikowana we wszystkich przypadkach jako stopnia 2 lub niższego wg klasyfikacji CTC. U jednego pacjenta to działanie niepożądane zostało zgłoszone jako ciężkie.

Krwawienie

Działania niepożądane w postaci krwawienia zostały zgłoszone w ramach kluczowych badań dotyczących monoterapii podczas leczenia początkowego (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#)**.

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań dotyczących monoterapii, dwaj pacjenci otrzymali zbyt duże dawki tiwozanibu. U jednego pacjenta z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie wystąpiło ciężkie, niekontrolowane nadciśnienie zakończone zgonem, po przyjęciu 3 dawek tiwozanibu po 1340 mikrogramów podczas jednego dnia (w sumie 4020 mikrogramów). Żadne działania niepożądane nie zostały stwierdzone u drugiego pacjenta, który przyjął 2 dawki tiwozanibu po 1340 mikrogramów podczas jednego dnia (w sumie 2680 mikrogramów).

Ciśnienie krwi powinno być dokładnie kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia tiwozanibem, a podczas leczenia zaleca się kontrolowanie stanu pacjentów w celu sprawdzenia występowania nadciśnienia (patrz punkt 4.4).

W przypadku podejrzenia przedawkowania, leczenie tiwozanibem należy przerwać, po czym pacjent powinien być dalej monitorowany i jeśli to konieczne leczony w odpowiedni sposób poprzez zastosowanie standardowego leczenia nadciśnienia.

Nie jest znane swoiste leczenie lub antidotum w przypadku przedawkowania tiwozanibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EK03

Mechanizm działania

Tiwozanib silnie i selektywnie blokuje wszystkie 3 receptory naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGFR), a w badaniach *in vitro* stwierdzono, że blokuje indukowane przez VEGF reakcje biochemiczne i biologiczne, w tym wywołaną przez ligand VEGF fosforylację wszystkich trzech VEGFR 1, 2 i 3, a także proliferację ludzkich komórek śródbłonka. Następną najbardziej silnie hamowaną kinazę stanowi c-kit, jest ona jednak 8-krotnie mniej podatna na inihibicję przez tiwozanib, niż VEGFR 1, 2 i 3. VEGF stanowi silny czynnik aktywacji mitogenezy, odgrywający kluczową rolę w angiogenezie oraz przepuszczalności naczyniowej tkanek nowotworowych. Poprzez zablokowanie aktywacji VEGFR wywoływanej przez VEGF, tiwozanib hamuje angiogenezę i przepuszczalność naczyniową tkanek nowotworowych, co w badaniach *in vivo* prowadziło do hamowania wzrostu guza.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność tiwozanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego badano w opisanym poniżej randomizowanym badaniu klinicznym.

Badanie AV-951-09-301

Kontrolowane badanie kliniczne było wielośrodkowym, otwartym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem fazy 3, dotyczącym porównania działania tiwozanibu i sorafenibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Pięciuset siedemnastu (517) pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową zostało randomizowanych (1:1) do grupy otrzymującej tiwozanib w dawce 1340 mikrogramów raz na dobę przez 3 tygodnie leczenia z następującą po nim 1-tygodniową przerwą (schemat 3/1) lub sorafenibu w dawce 400 mg dwa razy na dobę. Badanie obejmowało wyłącznie pacjentów po przebytej nefrektomii, i którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego lub tylko jedną terapię systemową z powodu choroby przerzutowej (immunoterapię/chemioterapię); wcześniejsze leczenie z zastosowaniem VEGF lub leczenie celowane z zastosowaniem rapamycyny (mTOR) nie było dozwolone. Przejście (*cross-over*) do ramienia z tiwozanibem było dozwolone w przypadku

potwierdzonej na podstawie kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) progresji w ramach leczenia sorafenibem zgodnie z protokołem oddzielnego badania rozszerzonego. Głównym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival, PFS), określony za pośrednictwem niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) i obiektywnego współczynnika odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR), określonego za pośrednictwem niezależnej oceny radiologicznej.

Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT - intent-to-treat) obejmowała 517 pacjentów, w tym 260 zrandomizowanych do tiwozanibu oraz 257 zrandomizowanych do sorafenibu. Początkowe dane demograficzne i wyjściowy stan zaawansowania choroby były ogólnie dobrze zbilansowane w ramionach tiwozanibu i sorafenibu, pod względem wieku (średni wiek odpowiednio 58,2 i 58,4 lat), płci (odpowiednio 71,2% i 73,5% mężczyzn), rasy (odpowiednio 95,8% i 96,9% rasy białej), regionu geograficznego (odpowiednio 88,1% i 88,7% z Europy Środkowej/Wschodniej) oraz wcześniejszego leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego (odpowiednio 69,6% i 70,8% pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni). U 30% pacjentów, którzy otrzymywali wcześniejszą terapię, główna terapia polegała na monoterapii interferonem alfa, którą otrzymywało 75 pacjentów należących do ramienia z tiwozanibem i 62 pacjentów należących do ramienia z sorafenibem.

Tiwozanib wykazał statystycznie istotną poprawę w porównaniu z sorafenibem, zarówno jeżeli chodzi o czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), jak i obiektywnego współczynnika odpowiedzi (ORR), ocenionych za pośrednictwem niezależnej oceny radiologicznej (tabela 2 i rysunek 1).

Rysunek 1: Wykres Kaplana-Meiera dotyczący czasu przeżycia wolnego od progresji, ocenionego za pośrednictwem niezależnej oceny radiologicznej (populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

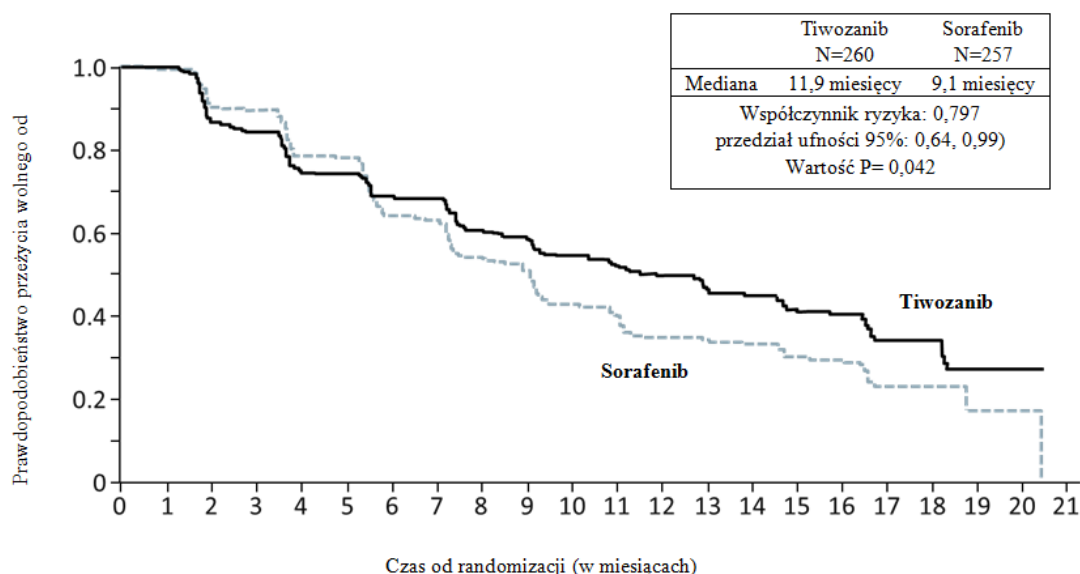


Tabela 2: Analiza skuteczności za pośrednictwem niezależnej oceny radiologicznej (populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

	Tiwozanib		Sorafenib		Współczynnik ryzyka (przedział ufności 95%)	Wartość P (test log-rank)
Czas przeżycia wolnego od progresji [mediana, w miesiącach (przedział ufności 95%)], dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem	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
Obiektywny współczynnik odpowiedzi (przedział ufności 95%), dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem	N=260	33,1% (27,4, 39,2)	N=257	23,3% (18,3, 29,0)		0,014 ^c
Czas przeżycia wolnego od progresji, podgrupa bez wcześniejszego leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego [mediana, w miesiącach (przedział ufności 95%)]	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
Czas przeżycia wolnego od progresji, podgrupa z jednym wcześniejszym leczeniem przerzutowego raka nerkowokomórkowego [mediana, w miesiącach (przedział ufności 95%)]	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 Współczynnik ryzyka dla ramienia tiwozanibu w porównaniu z ramieniem sorafenibu, na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa. Czynniki stratyfikacji to liczba wcześniejszych leceń (0 lub 1) i liczba miejsc przerzutów/organów (1 lub ≥ 2). Przy uwzględnieniu zagrożeń proporcjonalnych, współczynnik ryzyka mniejszy od 1 wskazuje na zmniejszenie współczynnika ryzyka na korzyść tiwozanibu;

^b wartość p określona na podstawie stratyfikowanego testu log-rank. Czynniki stratyfikacji to liczba wcześniejszych leceń (0 lub 1) i liczba miejsc przerzutów/organów (1 lub ≥ 2);

^c wartość p określona na podstawie stratyfikowanego modelu statystycznego Cochran-Mantela-Haenszela (CMH). Czynniki stratyfikacji to liczba wcześniejszych leceń (0 lub 1) i liczba miejsc przerzutów/organów (1 lub ≥ 2);

^d Współczynnik ryzyka dla analizy podgrupy ramienia tiwozanibu w porównaniu z ramieniem sorafenibu, na podstawie niestratyfikowanego modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa. Przy uwzględnieniu zagrożeń proporcjonalnych, współczynnik ryzyka niższy od 1 wskazuje na zmniejszenie współczynnika ryzyka na korzyść tiwozanibu;

^e wartość p określona dla analizy podgrupy na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.

Czas przeżycia całkowitego stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania głównego, a dane uwzględnione w ramach analizy obejmowały wszystkich pacjentów randomizowanych, w tym także z progresją w grupie sorafenibu, którzy przeszli (*cross-over*) do grupy otrzymującej tiwozanib w ramach badania rozszerzonego. W populacji włączonej do badania występowały niewielkie różnice cyfrowe pomiędzy dwoma ramionami, jeżeli chodzi o czas przeżycia całkowitego. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 28,2 miesiące (w przedziale ufności 95%: 22,5, 33,0) w ramieniu tiwozanibu w porównaniu z 30,8 miesiące (w przedziale ufności 95%: 28,4, 33,3) w ramieniu sorafenibu (współczynnik ryzyka=1,147, p=0,276).

Pacjenci w podeszłym wieku

W kontrolowanym badaniu klinicznym (AV-951-09-301), w którym 25% pacjentów otrzymujących tiwozanib było w wieku ≥ 65 lat, nie zaobserwowano znaczących różnic pod względem skuteczności pomiędzy pacjentami w starszym i młodszym wieku (patrz punkt 4.2).

W głównych badaniach dotyczących raka nerkowokomórkowego, niektóre działania niepożądane wystąpiły częściej u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Działanie farmakodynamiczne

W ramach badania dotyczącego bezpieczeństwa kardiologicznego, przeprowadzonego z udziałem 50 pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, leczonych tiwozanibem w dawce 1340 mikrogramów na dobę przez 21 dni, średnia zmiana w porównaniu z wartością początkową QTcF wyniosła 6,8 ms w 21. dniu podawania dawki. Maksymalna zmiana w porównaniu z wartością początkową QTcF wyniosła 9,3 ms (przedział ufności 90%: 5, 13,6) po upływie 2,5 godzin od podania dawki w dniu 21. Średnia dla wszystkich dni pomiaru i punktów czasowych wyniosła 2,2 ms. U żadnego pacjenta nie wystąpiła zmiana wartości QTcF o > 500 ms; u 2 pacjentów (4%) wartość QTcF wyniosła > 480 ms. U jednego pacjenta (2%) zmiana w porównaniu z wartością początkową QTcF wyniosła > 60 , natomiast u 6 pacjentów (12%) zmiana w porównaniu z wartością początkową wyniosła od 30 ms do 60 ms (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego tiwozanib we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tiwozanibu, maksymalne stężenia w surowicy są osiągane po upływie około 2 do 24 godzin. Po przyjęciu pojedynczej dawki wynoszącej 1340 mikrogramów, średnia wartość C_{max} wyniosła od 10,2 do 25,2 ng/mL u osób zdrowych i pacjentów biorących udział w badaniach. Pojedyncza dawka AUC_{0-inf} dla zdrowych ochotników przyjmujących dawkę 1340 mikrogramów tiwozanibu, wyniosła od 1 950 do 2 491 ng·hr/mL. Po przyjmowaniu jednej dawki tiwozanibu wynoszącej 1340 mikrogramów raz na dobę przez 21 lub 28 dni przez pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, wartość C_{max} wyniosła od 67,5 do 94,3 ng/mL, a wartość AUC_{0-24} wyniosła od 1 180 do 1 641 ng·hr/mL. Ekspozycja jest proporcjonalna do dawki w zakresie od 890 do 1340 mikrogramów i zależna od dawki w szerszym zakresie od 450 mg do 1790 mikrogramów. Kumulacja w stanie stacjonarnym jest blisko 6 – 7-krotna dla ekspozycji zaobserwowanej dla dawki pojedynczej. Klirens jest podobny dla ostrego i przewlekłego dawkowania, co wskazuje na brak zmian farmakokinetycznych w zależności od czasu.

Kiedy tiwozanib był oceniany w badaniu wpływu pokarmu u osób zdrowych, posiłek o wysokiej zawartości tłuszczu powodował zmniejszenie maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) o 23,4% w porównaniu ze stanem na czczo. Nie stwierdzono wpływu pokarmu na ekspozycję ogólną (AUC). Na podstawie tych danych, tiwozanib można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

W badaniach *in vitro* dotyczących wiązania z białkami osocza wykazano, że tiwozanib wiąże się w $> 99\%$ z białkami osocza. Nie obserwowano zależności wiązania z białkami osocza od stężenia w zakresie od 0,1 do 5 $\mu\text{mol/L}$ tiwozanibu. Albuminy są głównym składnikiem ludzkiego osocza, z którymi wiąże się tiwozanib. W badaniach *in vitro* wykazano, że tiwozanib nie jest ani substratem, ani inhibitorem pompy wielolekowej, glikoproteiny P. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że tiwozanib jest inhibitorem jelitowego BCRP.

Metabolizm

W badaniach metabolizmu *in vitro* wykazano, że CYP3A4 i CYP1A1 biorą udział w metabolizmie tiwozanibu. Tiwozanib w postaci niezmienionej jest główną postacią krążącą i nie wykryto w surowicy głównych metabolitów w stężeniu równym lub większym od 10% całkowitego narażenia na

radioaktywność. Biorąc pod uwagę, że CYP1A1 ulega ekspresji głównie w tkankach pozawątrobowych, takich jak płuca i jelita, znaczący udział tej izoformy w metabolizmie wątrobowym uważa się za mało prawdopodobny.

W badaniach *in vitro* wykazano, że metabolity tiwozanibu mogą ulegać biotransformacji za pośrednictwem UGT, z udziałem UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 i UGT1A10. Bezpośrednia N-glukuronidacja tiwozanibu stanowiła drugorzędną ścieżkę metabolizmu w badaniach *in vitro*.

Eliminacja

Po długotrwałym podawaniu tiwozanibu pacjentom z rakiem nerkowokomórkowym przez 21 dni, z późniejszą 7-dniową przerwą bez podawania tiwozanibu, wartość C_{\min} tiwozanibu wyniosła około 16,0 do 30,9 ng/mL.

W badaniach dotyczących oceny końcowej fazy eliminacji, wartość średnia $t_{1/2}$ dla tiwozanibu wyniosła od 4,5 - 5,1 dni. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki [^{14}C] tiwozanibu, około 79% radioaktywności zostało wydalone z kałem, a około 12% wykryto w postaci metabolitów w moczu. Tiwozanibu w postaci niezmienionej nie wykryto w moczu, co wskazuje, że tiwozanib nie podlega wydalaniu nerkowemu. Tiwozanib [^{14}C] stanowił główny materiał związany z lekiem znaleziony w kale. Nie znaleziono metabolitów zawierających [^{14}C] w kale, w ilości przekraczającej 10% dawki.

Szczególne populacje

Wiek, płeć i rasa

Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku, płci lub rasy na farmakokinetykę tiwozanibu.

Zaburzenia czynności wątroby

Wyniki badania dotyczącego farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji tiwozanibu po jednorazowym podaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazują, że w całym okresie pomiaru, tiwozanib był eliminowany wolniej u pacjentów z umiarkowanymi (stopnia B wg klasyfikacji Child-Pugh) i ciężkimi (stopnia C wg klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Ekspozycja na tiwozanib była zwiększona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (średnia wartość $AUC_{0-\infty}$ wzrosła 4,0-krotnie) oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (średnia wartość $AUC_{0-\infty}$ wzrosła 2,6-krotnie). Nie stwierdzono znaczącego zwiększenia ekspozycji u pacjentów z łagodnymi (stopnia A wg klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (średnia wartość $AUC_{0-\infty}$ wzrosła 1,2-krotnie). Tiwozanib należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, a dawkę należy zmniejszyć do jednej kapsułki zawierającej 1340 mikrogramów raz na dwa dni. Tiwozanibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Badania kliniczne dotyczące tiwozanibu przeprowadzono z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≤ 2 razy od górnej granicy normy, w tym także tych, którzy przeszli zabieg chirurgicznego usunięcia nerki. Pomimo, iż konsekwencje dalszych zaburzeń czynności nerek dla ogólnego rozkładu tiwozanibu są nieznane, wyniki badania klinicznego wskazują, że niezmieniony tiwozanib nie został znaleziony w moczu, co oznacza, że tiwozanib nie podlega wydalaniu nerkowemu. Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej populacji z ekspozycją na tiwozanib, nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie dotyczące stosowania tiwozanibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone, należy więc go stosować z ostrożnością.

Badania *in vitro* CYP i UGT

Wyniki badań *in vitro* przeprowadzonych z tiwozanibem wskazują, że nie indukuje on enzymów CYP. Wyniki badań *in vitro* przeprowadzonych z zastosowaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych i hepatocytów, w celu oceny aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP3A4 wskazują, że tiwozanib jest słabym inhibitorem CYP2B6 i CYP2C8. Wyniki

badan *in vitro* IC₅₀ i *in vivo* niezwiązanego C_{max}, wskazują, że prawdopodobieństwo istotnej klinicznie interakcji tiwozanibu z substancjami czynnymi metabolizowanymi przez te enzymy jest niewielkie.

Wyniki badań *in vitro* wykazały, że tiwozanib nie jest silnym inhibitorem działania metabolicznego UGT (UDP-glukuronozylotransferazy), a istotne klinicznie interakcje lek-lek są mało prawdopodobne w przypadku produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy.

Badania *in vitro* dotyczące białek transportujących

W badaniach *in vitro* wykazano, że tiwozanib nie jest ani substratem, ani inhibitorem białek transportujących MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 i BSEP. Ponadto w warunkach *in vitro* tiwozanib nie był inhibitorem białek OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 i MATE2-K ani substratem białek MRP2 i BCRP.

Tiwozanib hamuje działanie białka transportującego BCRP w badaniach *in vitro* w stężeniach, które mogą zmniejszać skutki działania jelitowej BCRP *in vivo*.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych u szczurów, nieprawidłowości zostały zaobserwowane w odniesieniu do rozwoju siekaczy (cienkie, łamliwe zęby, wypadanie zębów, wady zgryzu) w dawkach mniej więcej 2-krotnie większych, niż obliczony odpowiednik dawki stosowanej u ludzi, a ponadto hipertrofia płytki wzrostu została zaobserwowana w dawkach przekraczających około 0,7- do 7-krotnie obliczony odpowiednik dawki stosowanej u ludzi. Wykazano, że tiwozanib powoduje hipertrofię płytki wzrostu, brak aktywnego ciała żółtego i dojrzałych pęcherzyków u małp cynomolgus po dawkach, po których ekspozycja jest równoważna ekspozycji występującej po zastosowaniu zalecanej dawki klinicznej.

Rozrodczość, mutagenność, zaburzenia płodności

Tiwozanib może powodować zaburzenia płodności u ludzi. W badaniach nieklinicznych dotyczących oceny parametrów krycia i płodności u dorosłych szczurów, dawki > 2-krotnie większe niż zalecana dawka kliniczna powodowały rozrost najądrzy i ciężaru jąder w połączeniu z niepłodnością. Wzrost ciężaru jąder został stwierdzony dla dawki 7-krotnie większej od zalecanej dawki klinicznej. U samic szczurów, zwiększenie liczby płodów niezdolnych do życia zaobserwowano po dawce 0,7-krotnie większej od zalecanej dawki klinicznej, podczas gdy dawki ≥ 2-krotnie większe od zalecanej dawki klinicznej powodowały niepłodność.

Wykazano, że tiwozanib ma działanie teratogenne, embriotoksyczne i fetotoksyczne u ciężarnych samic szczura po dawkach 5-krotnie mniejszych od zalecanej dawki klinicznej (na podstawie masy ciała człowieka wynoszącej 60 kg). Badania przeprowadzone na ciężarnych samicach królika wykazały brak skutków dla zdrowia matki lub rozwoju zarodka i płodu przy dawkach równych mniej więcej wartości 0,6-krotnej narażenia ludzkiego przy zalecanej dawce.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości tiwozanibu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fotivda 890 mikrogramów, kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Mannitol

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Indygokarmin (E132)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz drukarski (żółty)

Szelak

Glikol propylenowy

Stężony roztwór amoniaku

Tytanu dwutlenek (E171)

Tartrazyna, lak glinowy (E102)

Farba drukarska (niebieska)

Szelak

Glikol propylenowy

Stężony roztwór amoniaku

Indygokarmina, lak glinowy (E132)

Fotivda 1340 mikrogramów, kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Mannitol

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Farba drukarska (niebieska)

Szelak

Glikol propylenowy

Stężony roztwór amoniaku

Indygokarmina, lak glinowy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka HDPE z zakrętką z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 21 kapsułek.

Każde opakowanie zawiera 1 butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fotivda 890 mikrogramów, kapsułki twarde
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 mikrogramów, kapsułki twarde
EU/1/17/1215/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24/08/2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15/07/2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fotivda 890 mikrogramów, kapsułki twarde
Tiwozanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera tiwozanibu chlorowoderek jednowodny w ilości odpowiadającej 890 mikrogramom tiwozanibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera tartrazynę. Szczegółowe informacje podane są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1215/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Fotivda 890 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fotivda 890 mikrogramów, kapsułki twarde
Tiwozanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera tiwozanibu chlorowoderek jednowodny w ilości odpowiadającej 890 mikrogramom tiwozanibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera tartrazynę. Szczegółowe informacje podane są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fotivda 1340 mikrogramów, kapsułki twarde
Tiwozanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera tiwozanibu chlorowoderek jednowodny w ilości odpowiadającej 1340 mikrogramom tiwozanibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1215/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Fotivda 1340 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fotivda 1340 mikrogramów, kapsułki twarde
Tiwozanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera tiwozanibu chlorowoderek jednowodny w ilości odpowiadającej 1340 mikrogramom tiwozanibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Fotivda 890 mikrogramów, kapsułki twarde
Fotivda 1340 mikrogramów, kapsułki twarde
Tiwozanib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Fotivda i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fotivda
3. Jak przyjmować lek Fotivda
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Fotivda
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Fotivda i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Fotivda jest tiwozanib, który jest inhibitorem kinazy białkowej. Tiwozanib zmniejsza dopływ krwi do raka, co zapewnia spowolnienie wzrostu i rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych. Lek działa poprzez blokowanie działania białka nazywanego czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Blokowanie działania VEGF zapobiega powstawaniu nowych naczyń krwionośnych.

Lek Fotivda jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. Jest on stosowany u osób, u których nie zostały jeszcze zastosowane inne leki, takie jak interferon alfa lub interleukina-2, bądź nie umożliwiły one zatrzymania choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fotivda

Kiedy nie przyjmować leku Fotivda:

- jeśli pacjent ma uczulenie na tiwozanib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca zwyczajnego (znane także jako *Hypericum perforatum*, ziołowy lek stosowany w leczeniu depresji i lęku).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Fotivda należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma **wysokie ciśnienie krwi**.
Lek Fotivda może zwiększać ciśnienie krwi. Lekarz będzie regularnie kontrolował ciśnienie krwi u pacjenta i - jeżeli jest ono zbyt wysokie - może podać lek na obniżenie ciśnienia lub zmniejszyć dawkę leku Fotivda. Jednak, jeżeli ciśnienie krwi u pacjenta wciąż pozostaje zbyt wysokie, lekarz może zdecydować o przerwaniu lub zakończeniu stosowania leku Fotivda. Jeżeli pacjent zażywa już lek na nadciśnienie, a lekarz zmniejsza dawkę leku Fotivda lub zaleca przerwanie leczenia, pacjent będzie regularnie kontrolowany, czy nie występuje niskie ciśnienie krwi.
- jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.
- w razie problemów dotyczących **zakrzepów**.
Stosowanie leku Fotivda może zwiększać ryzyko powstania zakrzepu w naczyniach krwionośnych, który może oderwać się i po przeniesieniu przez krew zablokować inne naczynie krwionośne.
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpił:
 - zakrzep w płucach (którego objawy to kaszel, ból w klatce piersiowej, nagle pojawiająca się duszność lub odkrztuszanie krwi,
 - zakrzep w nogach lub ramionach, oczach lub mózgu (którego objawy to ból lub obrzęk rąk lub stóp, ograniczenie widzenia lub zmiany stanu psychicznego pacjenta)
 - udar lub oznaki i objawy „mini-udaru” (przemijające napady niedokrwienne)
 - atak serca
 - wysokie ciśnienie krwi
 - cukrzyca
 - poważny zabieg chirurgiczny
 - mnogie obrażenia ciała, takie jak złamania kości i uszkodzenia narządów wewnętrznych
 - niezdolność do poruszania się przez długi okres
 - niewydolność serca, która może powodować duszność lub obrzęk kostek
 - niezdolność do oddychania, niebieskawy kolor skóry, opuszków palców lub warg, niepokój, lęk, dezorientacja, zaburzenia świadomości lub poczucia świadomości, przyspieszone, szybkie oddychanie, kołatanie serca lub nadmierne pocenie się.
- w przypadku któregośkolwiek z tych objawów lub jeżeli pacjent jest leczony z powodu niewydolności serca:
 - Zadyszka (duszność) podczas wysiłku fizycznego lub odpoczynku
 - Uczucie osłabienia i zmęczenia
 - Obrzęk (opuchlizna) nóg, kostek i stóp
 - Zmniejszona tolerancja wysiłku fizycznego
 - Uporczywy kaszel lub świszczący oddech z białą lub różową, zabarwioną krwią wydzielinąOznaki i objawy niewydolności serca będą monitorowane przez cały czas przyjmowania leku. W razie potrzeby lekarz może zmniejszyć dawkę leku Fotivda lub podjąć decyzję o przerwaniu bądź zakończeniu leczenia.
- Jeżeli pacjent jest lub był leczony z powodu **nieprawidłowej szybkości i rytmu bicia serca** (arytmii). Lekarz będzie monitorował działanie leku Fotivda na serce, zapisując aktywność elektryczną serca (za pośrednictwem elektrokardiogramu) lub poprzez pomiar stężenia wapnia, magnezu i potasu we krwi pacjenta przez cały czas leczenia.
- w razie problemów dotyczących **wątroby**.
Lekarz będzie regularnie monitorował pracę wątroby przed rozpoczęciem i podczas leczenia lekiem Fotivda (np. za pomocą testów krwi) i w razie konieczności może zmniejszyć częstość przyjmowania leku Fotivda.

- w razie **problemów dotyczących tarczycy** lub **zazywania leków na choroby tarczycy**. Leczenie lekiem Fotivda może spowodować osłabienie czynności tarczycy. Lekarz będzie regularnie monitorował pracę gruczołu tarczycowego przed rozpoczęciem i podczas leczenia lekiem Fotivda (np. przy wykorzystaniu testów krwi).

Podczas przyjmowania leku Fotivda należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w następujących przypadkach:

- w razie **duszności lub obrzęku kostek**
Należy natychmiast poinformować o tym lekarza, ponieważ mogą to być objawy niewydolności serca. Lekarz będzie monitorował te objawy, a w zależności od ich nasilenia może podjąć decyzję dotyczącą zmniejszenia dawki leku Fotivda bądź przerwania lub zakończenia leczenia lekiem Fotivda.
- w razie problemów dotyczących **krwawienia**
Przyjmowanie leku Fotivda może zwiększać ryzyko krwawienia. W razie wystąpienia problemów dotyczących krwawienia (obejmujących bolesny obrzęk brzucha, krwawe wymioty, odkrztuszanie krwi, czarny stolec, obecność krwi w moczu, ból głowy lub zmiany stanu psychicznego pacjenta), należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Może być konieczne tymczasowe przerwanie leczenia lekiem Fotivda.
- w razie stwierdzenia za pośrednictwem testów laboratoryjnych **obecności białka w moczu**
Lekarz będzie systematycznie monitorował to przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie. W zależności od wyników, lekarz może zmniejszyć dawkę leku Fotivda lub podjąć decyzję o przerwaniu bądź zakończeniu leczenia.
- w razie choroby mózgu zwanej **zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii**
Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią objawy, takie jak ból głowy, napad (atak) padaczkowy, brak energii, dezorientacja, ślepotę lub inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie ramion lub nóg. W razie zdiagnozowania zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii, lekarz przerwie leczenie lekiem Fotivda.
- jeżeli **skóra na dłoniach i podeszwach stóp** będzie sucha, popękana lub złuszczone, bądź w razie pieczenia lub mrowienia
Mogą to być objawy choroby nazywanej skórną reakcją dłoni i stóp. Lekarz będzie leczył o schorzenie, a w zależności od stopnia nasilenia może zmniejszyć dawkę leku Fotivda bądź przerwać lub zakończyć leczenie lekiem Fotivda.
- w razie wystąpienia objawów **perforacji przewodu pokarmowego lub przetoki** (przebiecie żołądka lub jelita, bądź nienormalne przetoki pomiędzy poszczególnymi częściami jelit), takich jak silny ból brzucha, dreszcze, gorączka, nudności, wymioty lub bolesna niedrożność jelit, biegunka lub krwawienie z odbytu.
Lekarz będzie regularnie monitorował te objawy podczas leczenia lekiem Fotivda.
- jeżeli pacjent wymaga **operacji lub innego rodzaju zabiegu chirurgicznego**
Lekarz może zalecić tymczasowe przerwanie podawania leku Fotivda w razie operacji lub innego rodzaju zabiegu chirurgicznego, ponieważ może ono zakłócić prawidłowe gojenie ran.

Dzieci i młodzież

Nie wolno podawać leku Fotivda dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Lek nie był badany u dzieci i młodzieży.

Lek Fotivda a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków ziołowych i innych leków, które zostały kupione bez recepty.

W przypadku przyjmowania innych leków, działanie leku Fotivda może być mniej skuteczne. Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych poniżej leków; może on podjąć decyzję o zmianie leku:

- deksametazon (kortykosteroid stosowany w celu złagodzenia zapalenia oraz leczenia zaburzeń układu immunologicznego);
- rozuwastatyna (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- fenobarbital, fenytoina, karbamazepina (stosowane w leczeniu padaczki);
- nafcylina, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna (antybiotyki);
- ziele dziurawca zwyczajnego (znane także jako *Hypericum perforatum*, będące ziołowym lekiem stosowanym w leczeniu depresji i lęku), ponieważ tego leku ziołowego nie należy stosować równocześnie z lekiem Fotivda.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

- **Leku Fotivda nie należy stosować w okresie ciąży.** Jeśli pacjentka jest w ciąży, należy powiedzieć o tym lekarzowi, który omówi z nią ryzyko związane z przyjmowaniem leku Fotivda dla pacjentki oraz jej dziecka.
- Pacjentka oraz jej partner muszą **stosować skuteczne środki antykoncepcyjne**. Jeżeli pacjentka lub jej partner stosują hormonalne środki antykoncepcyjne (pigułkę, implant lub plaster), należy **koniecznie stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji** przez cały okres leczenia oraz dodatkowo przez miesiąc po zakończeniu leczenia.
- **Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Fotivda**, ponieważ nie jest wiadomo, czy substancja czynna leku Fotivda przenika do mleka matki. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjentka już karmi piersią.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjentka planuje mieć dziecko, ponieważ przyjmowanie leku Fotivda może zaburzać **płodność** mężczyzn i kobiet.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Fotivda może powodować działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, kiedy pacjent czuje się osłabiony, zmęczony lub ma zawroty głowy. Patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Lek Fotivda zawiera tartrazynę (E102)

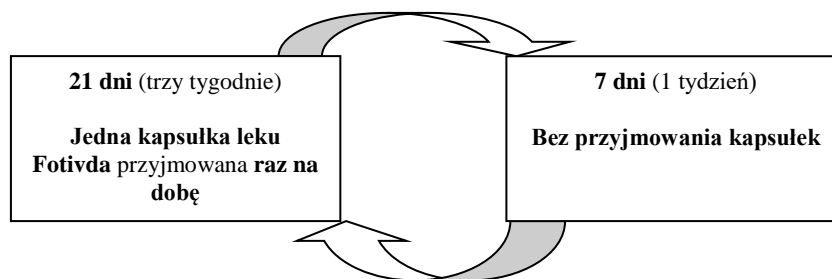
Farba drukarska użyta na kapsułkach Fotivda 890 mikrogramów zawiera tartrazynę (E102), która może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Fotivda

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka

Zalecana dawka to jedna kapsułka leku Fotivda 1340 mikrogramów, przyjmowana raz na dobę przez 21 dni (3 tygodnie), a następnie 7-dniowy (1-tygodniowy) okres przerwy bez przyjmowania kapsułek. Ten schemat należy powtarzać w cyklach 4-tygodniowych.



Lekarz będzie regularnie kontrolował stan zdrowia pacjenta i kontynuował leczenie lekiem Fotivda tak długo, jak długo przynosi on korzyści, a u pacjenta nie występują niedopuszczalne działania niepożądane.

Zmniejszenie dawki

W razie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem Fotivda i (lub) zmniejszeniu dawki do:

Jednej kapsułki leku Fotivda 890 mikrogramów, przyjmowanej raz na dobę przez 21 dni (3 tygodnie), a następnie 7-dniowy (1-tygodniowy) okres przerwy bez przyjmowania kapsułek.

Ten schemat należy powtarzać w cyklach 4-tygodniowych.

Zaburzenia czynności wątroby

W razie **zaburzeń czynności wątroby**, lekarz może zmniejszyć częstość przyjmowania leku do jednego razu na dwa dni (tzn. jedna kapsułka 1340 mikrogramów raz na dwa dni).

Przyjmowanie z jedzeniem i pićciem

Lek Fotivda musi być przyjmowany ze szklanką wody i może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia. Należy połknąć kapsułkę w całości. Nie wolno żuć, rozpuszczać ani otwierać kapsułki przed połknięciem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Fotivda

W razie przyjęcia większej dawki leku niż zalecana dawka wynosząca 1 kapsułkę na dobę, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Przyjęcie zbyt dużej ilości leku Fotivda zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych lub ich ciężkości, w szczególności wysokiego ciśnienia krwi. Należy natychmiast **uzyskać pomoc medyczną** w razie wystąpienia dezorientacji, zmiany stanu psychicznego pacjenta lub bólu głowy. Są to objawy wysokiego ciśnienia krwi.

Pominięcie przyjęcia leku Fotivda

Nie należy przyjmować dodatkowej kapsułki w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki leku. Należy przyjąć następną dawkę w zaplanowanym terminie.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki leku.

Jeśli wystąpią wymioty po przyjęciu leku Fotivda, **nie** należy przyjmować dodatkowej kapsułki. Należy przyjąć następną dawkę w zaplanowanym terminie.

Przerwanie przyjmowania leku Fotivda

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku, jeżeli nie zostanie to zalecone przez lekarza. W razie przerwania przyjmowania kapsułek, stan zdrowia pacjenta może ulec pogorszeniu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Wysokie ciśnienie krwi jest najcięższym i najczęściej występującym działaniem niepożądanym (patrz także w punkcie 2 „*Ostrzeżenia i środki ostrożności*”).

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent uważa, że ma **wysokie ciśnienie krwi**. Do objawów należą: silne bóle głowy, nieostre widzenie, duszność, zmiany stanu psychicznego pacjenta, takie jak uczucie lęku, splątanie lub brak orientacji.

Lekarz będzie regularnie kontrolował ciśnienie krwi pacjenta podczas leczenia lekiem Fotivda. W razie wystąpienia wysokiego ciśnienia krwi, lekarz może przepisać pacjentowi lek na obniżenie ciśnienia krwi, a także podjąć decyzję dotyczącą zmniejszenia dawki leku Fotivda lub zakończenia leczenia z zastosowaniem leku Fotivda.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Trudności z mówieniem
- Biegunka
- Utrata apetytu; utrata masy ciała
- Ból głowy
- Trudności w oddychaniu; duszność podczas wysiłku fizycznego; kaszel.
- Zmęczenie; nietypowe osłabienie; ból (w tym jamy ustnej, kości, kończyn, bocznej części tułowia, pachwin, ból guza).
- Zapalenie jamy ustnej; łagodny ból lub dyskomfort w jamie ustnej; nudności; ból, dyskomfort i ucisk w żołądku.
- Zespół dłoniowo-podeszwowy, w tym zaczerwienienie skóry, obrzęk, drętwienie i łuszczenie się skóry na dłoniach i podszewkach stóp.
- Ból pleców.
- Zmęczenie i brak energii.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Niedoczynność tarczycy, która może powodować takie objawy, jak zmęczenie, bezwład, osłabienie mięśni, wolne bicie serca, zwiększenie masy ciała
- Niezdolność do snu.
- Uszkodzenia nerwów, w tym drętwienie, uczucie mrowienia, wrażliwość skóry lub drętwienie oraz uczucie słabości w ramionach i nogach.
- Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie.
- Szybki rytm pracy serca; ucisk w klatce piersiowej; atak serca/zmniejszenie przepływu krwi do serca; zakrzep w tętnicy (naczyniu krwionośnym).
- Zakrzep w płucach. Objawami są: kaszel, ból w klatce piersiowej, nagle występująca duszność lub odkrztuszanie krwi.
- Zakrzep w żyłę głębokiej, na przykład w nodze.
- Bardzo wysokie ciśnienie krwi prowadzące do udaru; odczuwane na skórze uderzenie gorąca.
- Krwawienie z nosa; katar; zatkany nos.
- Wzdęcie; zgaga; utrudnione i bolesne połykanie; ból gardła; wzdęcia żołądka; obrzęk i ból języka; zapalenie, ból i (lub) krwawienie z dziąseł.
- Zmiana smaku lub utrata smaku
- Zawroty głowy, szumy w uszach, zawroty głowy i uczucie wirowania (zawrót głowy)
- Krwawienie, np. w mózgu, z jamy ustnej, dziąseł, płuc, żołądka, wrzodów jelit, żeńskich organów rozrodczych, odbytu, gruczołu nadnerczowego.
- Odkrztuszanie krwi; krwawe wymioty
- Błądność i zmęczenie spowodowane nadmiernym krwawieniem
- Wymioty; niestrawność; zaparcie; suchość w jamie ustnej.

- Swędzenie skóry; wysypka, swędzenie ciała, łuszczenie skóry; suchość skóry; wypadanie włosów; zaczerwienienie skóry na rękach i na całym ciele; trądzik.
- Gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęk stóp i nóg; dreszcze i niska temperatura ciała.
- Bóle stawów; bóle mięśni.
- Zwiększone stężenie białka w moczu.
- Nieprawidłowe wyniki badania krwi oceniające czynność wątroby, trzustki, nerek i tarczycy.
- Zapalenie trzustki, będące przyczyną silnego bólu brzucha, który może promieniować na plecy.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Wysypki z ropą; zakażenia grzybicze
- Łatwe powstawanie siniaków, krwawienie do skóry;
- Nadczynność tarczycy (której objawami mogą być: zwiększony apetyt, utrata masy ciała, nietolerancja ciepła, nadmierne pocenie się, drżenie, szybki rytm pracy serca); powiększenie gruczołu tarczycowego.
- Zwiększona liczba czerwonych krwinek.
- Utrata pamięci.
- Tymczasowe zmniejszenie dopływu krwi do mózgu
- Łzawienie oczu.
- Zablockowane uszy.
- Brak przepływu krwi przez naczynia krwionośne.
- Wrzód trawienny jelita cienkiego.
- Zaczerwienienie, obrzęk i podrażnienia skóry; pęcherze skórne; nadmierne pocenie się; pokrzywka.
- Osłabienie mięśni.
- Obrzęk lub podrażnienie błon śluzowych.
- Nieprawidłowości w elektrokardiogramie, szybki i (lub) nieregularny rytm pracy serca.
- Niewydolność serca. Objawami są duszność lub obrzęk kostek. Obrzęk płuc spowodowany nagromadzeniem płynu.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES). Do objawów należą: ból głowy, napad padaczkowy, brak energii, dezorientacja, ślepotą lub inne zaburzenia widzenia i neurologiczne.

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Fotivda

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Fotivda

Fotivda 890 mikrogramów, kapsułki twarde

Substancją czynną leku jest tiwozanib. Każda kapsułka zawiera tiwozanibu chlorowoderek jednowodny w ilości odpowiadającej 890 mikrogramom tiwozanibu.

Pozostałe składniki to:

- *Zawartość kapsułki:* mannitol, magnezu stearynian.
- *Otoczka kapsułki:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), indygokarmina (E132), żelaza tlenek żółty (E172).
- *Farba drukarska, żółta:* szelak, glikol propylenowy, stężony roztwór amoniaku, tytanu dwutlenek (E171), tartrazyna, lak glinowy (E102) (patrz punkt 2, „Lek Fotivda zawiera tartrazynę (E102)”).
- *Farba drukarska, niebieska:* szelak, glikol propylenowy, stężony roztwór amoniaku, indygokarmina, lak glinowy (E132).

Fotivda 1340 mikrogramów, kapsułki twarde

Substancją czynną leku jest tiwozanib. Każda kapsułka zawiera tiwozanibu chlorowoderek jednowodny w ilości odpowiadającej 1340 mikrogramom tiwozanibu.

Pozostałe składniki to:

- *Zawartość kapsułki:* mannitol, magnezu stearynian.
- *Otoczka kapsułki:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).
- *Farba drukarska, niebieska:* szelak, glikol propylenowy, stężony roztwór amoniaku, indygokarmina, lak glinowy (E132).

Jak wygląda lek Fotivda i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde leku Fotivda 890 mikrogramów mają ciemnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i jasnożółty, nieprzezroczysty korpus, z żółtym nadrukiem „TIVZ” na wieczku i ciemnoniebieskim nadrukiem „LD” na korpusie.

Kapsułki twarde leku Fotivda 1340 mikrogramów mają jasnożółte, nieprzezroczyste wieczko i jasnożółty, nieprzezroczysty korpus, z ciemnoniebieskim nadrukiem „TIVZ” na wieczku i ciemnoniebieskim nadrukiem „SD” na korpusie.

Leki Fotivda 890 mikrogramów i Fotivda 1340 mikrogramów są dostępne w opakowaniach zawierających 21 kapsułek w butelkach HDPE z zakrętką z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.