

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fotivda 890 mikrogram kapsler, hårde
Fotivda 1340 mikrogram kapsler, hårde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fotivda 890 mikrogram kapsler, hårde

Hver hård kapsel indeholder tivozanib-hydrochloridmonohydrat svarende til 890 mikrogram tivozanib.

Hjælpestoffer med kendt virkning

Hver hård kapsel indeholder spormængder af tartrazin (E102) (8-12 % af den gule tryksværtesammensætning) (se pkt. 4.4).

Fotivda 1340 mikrogram kapsler, hårde

Hver hård kapsel indeholder tivozanib-hydrochloridmonohydrat svarende til 1340 mikrogram tivozanib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Fotivda 890 mikrogram kapsler, hårde

Hård kapsel med mørkeblå uigennemsigtig hætte og lysegul uigennemsigtig underdel, med "TIVZ" trykt på hættens med gult blæk og "LD" trykt på underdelen med mørkeblåt blæk.

Fotivda 1340 mikrogram kapsler, hårde

Hård kapsel med lysegul uigennemsigtig hætte og lysegul uigennemsigtig underdel, med "TIVZ" trykt på hættens med mørkeblåt blæk og "SD" trykt på underdelen med mørkeblåt blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fotivda er indiceret til første linje behandling af voksne patienter med avanceret renalcellecarcinom (RCC) samt til voksne patienter, som er VEGFR og mTOR pathway-hæmmer-naive som følge af sygdomsprogression efter en tidligere behandling med cytokine terapi for avanceret RCC.

4.2 Dosering og administration

Fotivda bør overvåges af en læge med erfaring i anvendelse af anticancer-terapi.

Dosering

Den anbefalede dosis af tivozanib er 1340 mikrogram én gang om dagen i 21 dage, efterfulgt af en hvileperiode på 7 dage for at udgøre en komplet behandlingscyklus på 4 uger.

Dette behandlingsskema skal fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Der må ikke tages mere end én dosis Fotivda pr. dag.

Ændring af dosis

Forekomsten af bivirkninger kan kræve en midlertidig afbrydelse og/eller en dosisreduktion af tivozanib-terapien (se pkt. 4.4). I det pivotale studie blev dosis reduceret for grad 3 hændelser og afbrudt for grad 4 hændelser.

Når en dosisreduktion er nødvendig, kan dosis af tivozanib reduceres til 890 mikrogram én gang om dagen med det normale behandlingsskema med en dosering i 21 dage efterfulgt af en hvileperiode på 7 dage.

Glemte dosis

Hvis der glemmes en dosis, må der ikke tages en erstatningsdosis for at kompensere for den glemte dosis. Den næste dosis bør tages på det næste planlagte tidspunkt.

I tilfælde af opkastning bør der ikke tages en erstatningsdosis. Den næste dosis bør tages på det næste planlagte tidspunkt.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Tivozanibs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Det er ikke relevant at anvende tivozanib hos den pædiatriske population til indikationen af avanceret renalcellecarcinom.

Ældre patienter

Ingen dosisjustering er påkrævet hos patienter på 65 år eller ældre (se pkt. 4.4 og 5.1).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er påkrævet hos patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svær nedsat nyrefunktion på grund af begrænset erfaring og hos patienter, som er i dialyse, da der ikke foreligger erfaring med tivozanib i denne patientgruppe.

Patienter med nedsat leverfunktion

Alle patienter bør have deres leverfunktion evalueret med tests, inklusiv alaninaminotransferase (ALT), aspartataminotransferase (AST), bilirubin og alkalisk fosfatase (AP) for at bestemme leverfunktion før behandlingens start og i løbet af behandlingen med tivozanib.

Tivozanib anbefales ikke til patienter med svær nedsat leverfunktion. Patienter med moderat nedsat leverfunktion bør kun behandles med en tivozanib kapsel på 1340 mikrogram hver anden dag, da disse patienter kan have en øget risiko for bivirkninger på grund af øget eksponering med en dosis på 1340 mikrogram hver dag (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Ingen dosisjustering er påkrævet, når tivozanib administreres til patienter med mild nedsat leverfunktion. Tivozanib bør bruges med forsigtighed hos patienter med mild og moderat nedsat leverfunktion med omhyggelig monitorering af tolerabilitet.

Administration

Fotivda er til oral administration.

Fotivda kan indtages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Kapslerne skal sluges hele med et glas vand og må ikke åbnes.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med urtepræparater, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypertension

Der er opstået hypertension (inklusive vedvarende svær hypertension) i kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). Omkring en tredjedel af patienterne havde udviklet hypertension i løbet af de 2 første behandlingsmåneder. Blodtrykket bør være velkontrolleret, før tivozanib startes. Patienterne bør monitoreres for hypertension i løbet af behandlingen og behandles efter behov med antihypertensiva i henhold til standard medicinsk praksis. I tilfælde af vedvarende hypertension på trods af anvendelse af antihypertensiva, bør dosis af tivozanib reduceres eller behandlingen afbrydes og startes op igen, når blodtrykket er kontrolleret i henhold til en klinisk bedømmelse (se pkt. 4.2). En afbrydelse af behandlingen bør overvejes i tilfælde af vedvarende svær hypertension, posterior reversibelt encefalopati-syndrom (se nedenfor) eller andre komplikationer af hypertension. Patienter, som får et antihypertensivt lægemiddel, bør stadig monitoreres for hypotension efter afbrydelse eller standsning af tivozanib.

Arterielle tromboemboliske hændelser

Der er opstået arterielle tromboemboliske hændelser (ATE) i kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). Risikofaktorer for ATE omfatter malign sygdom, alder > 65 år, hypertension, diabetes mellitus, rygning, hyperkolesterolemie og tidligere tromboembolisk sygdom. Tivozanib er ikke blevet undersøgt hos patienter, som havde haft en ATE inden for de 6 forudgående måneder før det kliniske studies initiering. Der skal udvises forsigtighed ved brug af Tivozanib hos patienter, som har en risiko for eller en sygehistorie med disse hændelser (såsom myokardieinfarkt, slagtilfælde).

Venøse tromboemboliske hændelser

Der er opstået venøse tromboemboliske hændelser (VTE) i kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). Risikofaktorer for VTE omfatter større operation, flere traumer, tidligere VTE, høj alder, obesitet, hjertesvigt eller respiratorisk svigt og langvarig immobilitet. Tivozanib er ikke blevet undersøgt hos patienter, som havde haft en VTE inden for de 6 forudgående måneder før det kliniske studies initiering. Behandlingsbeslutningen bør være baseret på en benefit-risk-vurdering for den enkelte patient, især hos patienter med risiko for VTE.

Hjertesvigt

Der er blevet rapporteret om hjertesvigt i kliniske studier med tivozanib som monoterapi til behandling af patienter med RCC (se pkt. 4.8). Tegn eller symptomer på hjertesvigt bør monitoreres med jævne mellemrum under hele behandlingen med tivozanib. Varetagelse af hændelser med hjertesvigt kan kræve midlertidig afbrydelse eller permanent standsning og/eller dosisreduktion af tivozanib-terapien, plus behandling af potentielt underliggende årsager til hjertesvigt, som f.eks. hypertension.

Hæmoragi

Der er blevet rapporteret om hæmoragi i kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). Tivozanib skal bruges forsigtigt hos patienter, som har en risiko for eller en sygehistorie med blødning. Hvis en blødning kræver et medicinsk indgreb, bør tivozanib afbrydes midlertidigt.

Proteinuri

Der er blevet rapporteret om proteinuri i kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). Det anbefales at monitorere proteinuri før initieringen af og med jævne mellemrum under hele behandlingen. Dosis af tivozanib skal reduceres eller behandlingen skal afbrydes midlertidigt hos patienter, som udvikler en grad 2 (> 1,0-3,4 g/24 timer) eller grad 3 (\geq 3,5 g/24 timer) proteinuri (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]). Hvis patienten udvikler en grad 4 proteinuri (nefrotisk syndrom) skal tivozanib standses. Risikofaktorer for proteinuri omfatter højt blodtryk.

Hepatotoksicitet

Det er blevet rapporteret om forhøjelse af ALT, AST og bilirubin i kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). De fleste forhøjelser af AST og ALT var ikke ledsaget af samtidig forhøjelse af bilirubin. AST, ALT, bilirubin og AP bør monitoreres før initieringen af og med jævne mellemrum under hele behandlingen med tivozanib på grund af den potentielle risiko for hepatotoksicitet (se pkt. 4.2).

Tivozanib anbefales ikke hos patienter med svær nedsat leverfunktion.

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Et tilfælde med PRES er blevet bekræftet efter behandling med tivozanib i kliniske studier (se pkt. 4.8). PRES er en neurologisk forstyrrelse, som kan manifestere sig med hovedpine, anfald, letargi, konfusion, blindhed og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser. Mild til svær hypertension kan være til stede. En MR-scanning er nødvendig for at bekræfte PRES-diagnosen. Tivozanib skal standses hos patienter, som udvikler tegn eller symptomer på PRES. Sikkerheden af genoptagelsen af tivozanib-terapien hos patienter, som tidligere har oplevet PRES er ikke kendt og tivozanib bør kun bruges med forsigtighed hos disse patienter.

Hudreaktion på hænder og fødder (HFSR)

Der er blevet rapporteret om hudreaktioner på hænder og fødder (palmar-plantar erytrodysestesi) i kliniske studier med tivozanib. De fleste hændelser i de fem monoterapi-studier med renalcellecarcinom var CTC grad 1 eller 2 (\geq CTC grad 3 blev observeret hos $< 2\%$ af patienter behandlet med tivozanib) og der var ingen alvorlige hændelser (se pkt. 4.8). Varetagelsen af patienter, som oplever HFSR, kan omfatte topiske terapier for symptomatisk lindring med overvejelse af midlertidig afbrydelse og/eller reduktion af behandlingsdosis eller, i alvorlige eller vedvarende tilfælde, permanent standsning af behandling.

Forlængelse af QT-interval

Der er blevet rapporteret om forlængelse af QT/QTc-interval i kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8 og pkt. 5.1). Forlængelse af QT/QTc-interval kan føre til en øget risiko for ventrikulær arytmi. Det anbefales at bruge tivozanib med forsigtighed hos patienter med en sygehistorie med forlængelse af QT-interval eller andre relevante eksisterende hjertesygdomme og hos patienter, som får andre lægemidler, der er kendt for at øge QT-intervallet. Ved baseline og derefter med jævne mellemrum anbefales det at monitorere elektrokardiogrammer og kontrollere, at elektrolytter (f.eks. calcium, magnesium, kalium) bevarer normale værdier.

Gastrointestinal (GI) perforation/fistel

Det anbefales at monitorere symptomer på GI-perforation eller fistel med jævne mellemrum under hele behandlingen med tivozanib og at bruge tivozanib med forsigtighed hos patienter med en risiko for GI perforation eller fistel.

Komplikationer med sårheling

Det anbefales at afbryde tivozanib-terapien midlertidigt som forsigtighedsforanstaltning hos patienter, som gennemgår større kirurgiske indgreb. Beslutningen om at genoptage tivozanib-terapien efter det kirurgiske indgreb bør være baseret på en klinisk bedømmelse af passende sårheling.

Hypothyreoidisme

Der er blevet rapporteret om hypothyreoidisme i kliniske studier med tivozanib (se pkt. 4.8). Forekomsten af hypothyreoidisme er blevet observeret på ethvert tidspunkt i løbet af behandlingen med tivozanib, og den har udviklet sig så tidligt som inden for to måneder efter initiering af behandlingen. Risikofaktorer for hypothyreoidisme omfatter tidligere sygehistorie med hypothyreoidisme og anvendelse af antithyreoider midler. Thyreoidefunktionen bør monitoreres før initiering af behandlingen og med jævne mellemrum under hele behandlingen med tivozanib. Hypothyreoidisme bør behandles i henhold til standard medicinsk praksis.

Ældre patienter

Dysfoni, diarré, træthed, vægttab, manglende appetit og hypothyreoidisme var mere almindelige bivirkninger hos patienter ≥ 65 år. Sundhedspersonalet bør være opmærksomt på, at ældre patienter kan have en øget risiko for at få bivirkninger.

Tartrazin

Fotivda 890 mikrogram hårde kapsler indeholder tartrazin (E102), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med Fotivda bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kontraindikation for samtidig brug

Urtepræparater, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), er kontraindicerede. Hvis en patient allerede tager perikon, skal denne indtagelse standses, før tivozanib-behandlingen startes. Perikons inducerede effekt kan vedvare i mindst 2 uger efter seponering (se pkt. 4.3).

Potente CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af en enkelt dosis på 1340 mikrogram tivozanib og en potent CYP3A4-induktor ved steady-state (rifampin 600 mg én gang/dag), i en klinisk undersøgelse med sunde frivillige, mindskede tivozanibs gennemsnitlige halveringstid fra 121 til 54 timer, hvilket var kombineret med en mindskning af enkeltdosis AUC_{0-∞} på 48% sammenlignet med AUC_{0-∞} uden rifampin. Gennemsnitlig C_{max} og AUC_{0-24hr} blev ikke signifikant påvirket (henholdsvis en øgning på 8% og en mindskning på 6%). De kliniske effekter af potente CYP3A4-induktorer på gentagne daglige doseringer af tivozanib er ikke blevet undersøgt, men den gennemsnitlige tid for at nå steady-state og den gennemsnitlige steady-state-serumkoncentration af tivozanib kan potentielt være reduceret på grund af redueringen af halveringstiden. Det anbefales at udvise forsigtighed i tilfælde af samtidig administration af tivozanib og potente CYP3A4-induktorer, hvis anvendt.

Moderate CYP3A4-induktorer forventes ikke at have en klinisk relevant effekt på tivozanib-eksponering.

CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af tivozanib og en potent CYP3A4-hæmmer, ketoconazol (400 mg én gang/dag), i en klinisk undersøgelse med sunde frivillige, havde ingen indflydelse på serumkoncentrationer af tivozanib (C_{max} eller AUC); det er derfor ikke sandsynligt, at tivozanib-eksponeringen ændres af CYP3A4-hæmmere.

Lægemidler med en tarm-absorbering, der er begrænset af BCRP

Tivozanib hæmmer transportørproteinet BCRP *in vitro*, men den kliniske relevans af dette fund er ukendt (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed, hvis tivozanib administreres samtidig med rosuvastatin. Alternativt bør man overveje en statin med en tarm-absorbering, der ikke er begrænset af BCRP. Patienter, som tager et oralt BCRP-substrat med en klinisk relevant effluks-interaktion i tarmene, bør sørge for, at der observeres et passende tidsvindue (f.eks. 2 timer) mellem administration af tivozanib og BCRP-substratet.

Kontraceptiva

Det vides på indeværende tidspunkt ikke, om tivozanib kan reducere effektiviteten af hormonale kontraceptiva, og derfor bør kvinder, som bruger hormonale kontraceptiva, tilføje en barrieremetode (se pkt. 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder bør undgå at blive gravide, mens de tager tivozanib. Kvindelige partnere til mandlige patienter, som tager tivozanib, bør ligeledes undgå at blive gravide. Mandlige og kvindelige patienter bør bruge effektive kontraceptionsmetoder under terapien og i mindst en måned efter at have gennemført terapien. Det vides på indeværende tidspunkt ikke, om tivozanib kan reducere effektiviteten af hormonale kontraceptiva, og derfor bør kvinder, som bruger hormonale kontraceptiva tilføje en barrieremetode.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tivozanib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Tivozanib bør ikke anvendes under graviditeten. Hvis tivozanib anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid i løbet af tivozanib-terapien, skal den potentielle risiko for fostret forklares til patienten.

Amning

Det er ukendt, om tivozanib udskilles i human mælk, men muligheden findes. Kvinder må ikke amme, mens de tager tivozanib, på grund af muligheden for tivozanib-formidlede bivirkninger hos ammede børn.

Fertilitet

Dyreforsøg peger på, at mandlig og kvindelig fertilitet kan påvirkes af behandling med tivozanib (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tivozanib kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, hvis de oplever asteni, træthed og/eller svimmelhed i løbet af behandlingen med tivozanib (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Pooled data fra 674 patienter med avanceret RCC, som fortsatte med at modtage tivozanib som deres oprindelige forsøgsterapi i de fem vigtigste RCC-monoterapi-studier, er blevet evalueret i den globale vurdering af tivozanibs sikkerhed og tolerabilitet.

Den vigtigste alvorlige bivirkning er hypertension.

De mest almindelige bivirkninger af enhver grad omfatter hypertension (47,6%), dysfoni (26,9%), træthed (25,8%) og diarré (25,5%).

I de fem kerne-RCC-monoterapi-studier blev tivozanib standset hos i alt 20 patienter (3%) på grund af bivirkninger, som regel på grund af hypertension (0,4%), vedvarende svær hypertension (0,3%) eller akut myokardieinfarkt (0,3%). De hyppigste bivirkninger, som førte til dosisreduktion/afbrydelse af tivozanib, var hypertension (4,7%), diarré (3,1%), træthed (1,8%).

Hos patienter, som fik tivozanib som oprindelig terapi, var der tre bivirkninger som resulterede i dødsfald; en var ukontrolleret hypertension inden for rammerne af en mistænkt overdosering (se pkt. 4.9) og to blev blot rapporteret som dødsfald.

Opsummering af bivirkninger

Bivirkninger, der opstod hos patienter, som fortsatte med at modtage tivozanib som deres oprindelige forsøgsterapi i de fem RCC-monoterapi-studier, er blevet poollet og er anført i nedenstående tabel iht.

MedDRA systemorganklasse (SOC) og hyppighed. Hyppighed defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og bivirkninger med ukendt hyppighed (kan ikke evalueres ud fra tilgængelige data). Inden for hver SOC er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 1: Opsummering af bivirkninger (præsenteret ved hjælp af hyppighed for alle bivirkninger med årsagssammenhæng)

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme			Svampeinfektion Pustuløst udslæt		
Blod og lymfesystem		Anæmi	Trombocytopeni Forhøjet hæmoglobin		
Endokrine forstyrrelser		Hypothyroidisme	Hyperthyroidisme Struma ¹		
Metabolisme og ernæring	Manglende appetit	Anoreksi			
Psyriske forstyrrelser		Insomni			
Nervesystemet	Hovedpine	Periper neuropati ² Svimmelhed Smagsforstyrrelser ³	Transitorisk iskæmisk attak Hukommelsesforstyrrelser ⁴	Posterior leukoencefalopati- syndrom (PRES) ⁵	
Øjne		Synsforstyrrelser ⁶	Øget tåreflåd		
Øre og labyrint		Vertigo Tinnitus	Ørekongestion		
Hjerte		Myokardieinfarkt (akut) / iskæmi ⁷ Angina pectoris Takykardi ⁸	Pulmonal ødem Koronararterieinsufficiens Forlænget QT på EKG		
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Hæmoragi ⁹ Arteriel tromboembolisme ¹⁰ Venøs tromboembolisme ¹¹ Vedvarende svær hypertension ¹² Rødmen ¹³			Aneurismer og arterielle dissektioner
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnoea ¹⁴ Dysfoni Hoste	Epistaxis Rhinorrhoea Nasal kongestion			

Systemorgankla sse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Abdominalsmerter ¹⁵ Kvalme Diarré Stomatitis ¹⁶	Pancreatitis ¹⁷ Dysfagi ¹⁸ Opkastning Gastroøsofageal reflukssygdom Abdominal distension Glossitis ¹⁹ Gingivitis ²⁰ Dyspepsi Konstipation Tør mund Flatulens	Duodenal ulcer		
Lever og galdeveje		Forhøjet ALT / Forhøjet AST ²¹ Forhøjet gamma- glutamyltransferase Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet			
Hud og subkutane væv	Palmar-plantar erythrodysæstesi syndrome / Hånd- fod hudreaktion (PPE/HFS)	Hudeksfoliation Erytem ²² Pruritus ²³ Alopeci Udslæt ²⁴ Acne ²⁵ Tør hud	Urticaria Dermatitis ²⁶ Hyperhidrosis Xeroderma		
Muskuloskeletale system og bindevæv	Rygsmerte	Artralgi Myalgi Muskuloskeletale brystsmerte	Muskelsvaghed		
Nyrer og urinveje		Proteinuri Øget blodkreatinin			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter ²⁷ Asteni Træthed	Brystsmerte ²⁸ Kulderystelser ²⁹ Pyreksi Perifert ødem	Slimhindeinflammation		
Undersøgelser	Vægttab	Forhøjet amylase Forhøjet lipase Forhøjet thyreoideastimulere nde hormon i blodet			

Bivirkninger fra kliniske studier er præsenteret ved hjælp af frekvenser for bivirkninger med alle årsagssammenhænge. Følgende termer er blevet sammenfattet:

- 1 Struma omfatter struma og toksisk nodulær struma
- 2 Perifer neuropati omfatter hyperæstesi, hypæstesi, mononeuropati, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati og paræstesi
- 3 Smagsforstyrrelser omfatter ageusi, dysgeusi og hypogeusi
- 4 Hukommelsesforstyrrelser omfatter amnesi og hukommelsesforstyrrelser
- 5 PRES blev ikke observeret hos patienter behandlet med tivozanib i de fem RCC monoterapi-studier. En patient oplevede Grad 4 PRES og hypertension i Studie AV-951-09-901.
- 6 Synsforstyrrelser omfatter nedsat synsstyrke, sløret syn og synsforstyrrelser
- 7 Myokardieinfarkt (akut) / iskæmi omfatter akut myokardieinfarkt, iskæmi og myokardieinfarkt
- 8 Takykardi omfatter sinus takykardi, supraventrikulær takykardi, takykardi og paroxysmal takykardi
- 9 Hæmoragi omfatter adrenal blødning, endetarmsblødning, cervix blødning, blødning fra gastroduodenal ulcus, gengival blødning, hæmatemese, hæmoptyse, hæmoragisk anæmi, hæmoragisk erosiv gastritis, hæmoragisk slagtilfælde, blødning fra munden, pulmonal blødning og luftvejsblødning
- 10 Arteriel tromboembolisme omfatter akut myokardieinfarkt, arteriel trombose, trombose i arteria iliaca, iskæmisk slagtilfælde, myokardieinfarkt og transitorisk iskæmisk attack
- 11 Venøs tromboembolisme omfatter dyb venetrombose, venøs embolisme og pulmonal embolisme
- 12 Vedvarende svær hypertension omfatter hypertensiv krise
- 13 Rødmen omfatter rødmen og hedeture
- 14 Dyspnø omfatter dyspnø og funktionsdyspnø
- 15 Abdominal smerter omfatter abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i den nedre og øvre del af abdomen samt abdominal stivhed
- 16 Stomatitis omfatter oralt ubehag, orale forstyrrelser og stomatitis
- 17 Pancreatitis omfatter pancreatitis og akut pancreatitis
- 18 Dysfagi omfatter dysfagi, odynofagi og orofaryngeale smerter
- 19 Glossitis omfatter glossitis og glossodyn
- 20 Gingivitis omfatter gengival blødning, gingivale forstyrrelser, gingivale smerter og gingivitis
- 21 Øget Alanin-aminotransferase (ALT) / Øget Aspartat-aminotransferase (AST) omfatter øget ALT og øget AST
- 22 Erytem omfatter erytem, generaliseret erytem og palmar erytem
- 23 Pruritus omfatter generaliseret pruritus og pruritus
- 24 Udslæt omfatter udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og pruritisk udslæt
- 25 Acne omfatter acne og dermatitis acneiform
- 26 Dermatitis omfatter dermatitis og bulløs dermatitis
- 27 Smerter omfatter knoglesmerter, cancer-smerter, flanksmerter, lyskesmerter, orale smerter, smerter i ekstremiteter og tumorsmerter
- 28 Brystsmerter omfatter brystsmerter og brystsmerter, som ikke stammer fra hjertet
- 29 Kulderystelser omfatter kulderystelser og hypotermi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypertension

Hypertension blev rapporteret som en bivirkning hos 47,6% af patienter, som havde modtaget tivozanib som oprindelig terapi; hos 23,0% var hypertensionen CTC \geq Grad 3. Persistent svær hypertension ("hypertensiv krise") var en bivirkning hos 1,0%, CTC Grad 3 eller højere hos 0,9%. En patient døde på grund af ukontrolleret hypertension inden for rammerne af en mistænkt overdosering.

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

PRES (også kendt som reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS)) blev bekræftet hos en non-RCC patient efter omkring 8 uger med tivozanib. PRES er en neurologisk forstyrrelse, som kan manifestere sig med hovedpine, anfald, letargi, konfusion, blindhed og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser. Mild til svær hypertension kan være til stede (se pkt. 4.4).

Venøs tromboembolisme

Pulmonal embolisme blev rapporteret hos patienter (0,7%), der modtog tivozanib som oprindelig terapi i de fem kerne RCC monoterapi-studier, hvoraf de fleste var CTC Grad ≥ 3 (se pkt. 4.4). Der blev også rapporteret om dyb venetrombose hos to patienter (0,3%), som var CTC Grad ≥ 3 hos én patient, som modtog oprindelig tivozanib-terapi.

Arterielle tromboembolske hændelser

Arterielle tromboembolske bivirkninger hos patienter, som fik tivozanib som oprindelig terapi var iskæmisk slagtilfælde (1,0%), myokardieinfarkt (0,7%), transitorisk iskæmisk attack (0,7%) og akut myokardieinfarkt (0,4%), hvoraf de fleste var mindst CTC Grad 3, plus trombose i arteria iliaca

(0,1%). Der var ingen dødsfald på grund af arterielle tromboemboliske hændelser hos patienter, som fik tivozanib som oprindelig terapi, men et myokardieinfarkt med et fatalt udfald hos en patient, der modtog tivozanib som anden linje-behandling.

Hjertesvigt

Der blev rapporteret om pulmonalt ødem hos to patienter (0,3%), som modtog tivozanib som oprindelig terapi i de fem kerne RCC monoterapi-studier. Begge hændelser var CTC Grad 3 (se pkt. 4.4).

Forlængelse af QT/QTc-interval

Der blev rapporteret om forlængelse af QT-interval hos to patienter (CTC Grad 2 og Grad 3) i tivozanib-studiet for hjertesikkerhed, ingen af reaktionerne blev anset for at være alvorlige (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Hypothyroidisme

Der blev rapporteret om hypothyroidisme som bivirkning for 5,6% af patienterne i løbet af den oprindelige terapi. Den var CTC Grad 2 eller lavere i alle tilfælde. Den blev rapporteret som alvorlig hos én patient.

Hæmoragi

Der er rapporteret om hæmoragi-bivirkninger i kerne monoterapi-studierne i løbet af den oprindelige behandling (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

To patienter havde modtaget en for stor dosis tivozanib i løbet af monoterapi-studierne. En patient med en sygehistorie med hypertension havde en forværret ukontrolleret hypertension, som var fatal efter at have taget 3 doser af 1340 mikrogram tivozanib på én dag (i alt 4020 mikrogram). Den anden patient, som tog 2 doser af 1340 mikrogram tivozanib på én dag (i alt 2680 mikrogram), havde ingen bivirkninger.

Blodtrykket bør være velkontrolleret, før tivozanib startes og patienterne bør monitoreres for hypertension i løbet af behandlingen (se pkt. 4.4).

I tilfælde af mistanke om overdosering bør tivozanib standses og patienten skal monitoreres for hypertension og behandles efter behov med standard antihypertensiv behandling.

Der findes ingen specifik behandling eller modgift for overdosering med tivozanib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EK03

Virkningsmekanisme

Tivozanib blokerer potent og selektivt alle 3 vaskulære endotel-vækstfaktor-receptorer (VEGFR) og har vist sig at blokere forskellige VEGF-inducerede biokemiske og biologiske responser *in vitro*, inklusiv VEGF-ligand-induceret fosforylering af alle tre VEGFR 1, 2 og 3, og proliferation af humane endotelceller. Den næstmest potent hæmmede kinase er c-kit, som er 8 gange mindre sensitiv over for hæmning af tivozanib sammenlignet med VEGFR 1, 2 og 3. VEGF er en potent mitogen faktor, som

spiller en central rolle i tumorvævenes angiogenese og vaskulære permeabilitet. Tivozanib hæmmer angiogenese og vaskulær permeabilitet i tumorvæv ved at blokere VEGF-induceret VEGFR aktivering, hvad der fører til hæmning af tumorens vækst *in vivo*.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virksomheden af tivozanib i behandlingen af avanceret RCC er blevet undersøgt i følgende randomiserede, kliniske studie.

Studie AV-951-09-301

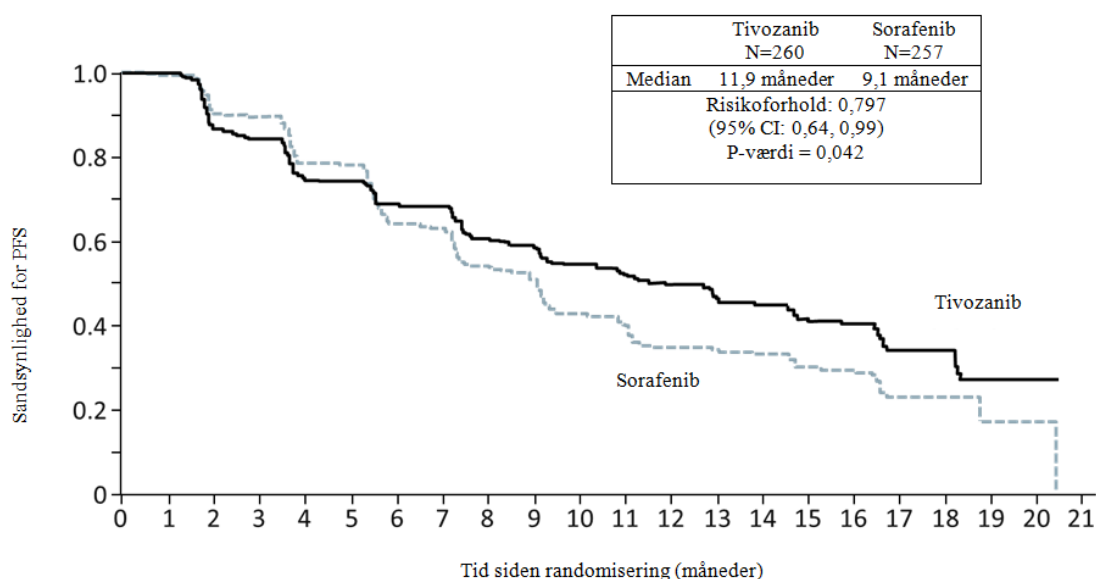
Dette kontrollerede, kliniske studie var en Fase 3 multicenter, open-label, international, randomiseret studie, som sammenlignede tivozanib med sorafenib hos patienter med avanceret RCC. Femhundrede og sytten (517) patienter med tilbagevendende eller metastatisk RCC med en klar cellekomponent blev randomiseret (1:1) til at modtage enten tivozanib 1340 mikrogram én gang om dagen iht. tidsplan med 3 ugers behandling efterfulgt af 1 uge uden lægemiddel (tidsplan 3/1) eller sorafenib 400 mg to gange om dagen. Studiet omfattede patienter, som alle havde gennemgået tidligere nefrektomi og som enten ikke havde modtaget en tidligere terapi eller ikke mere end én tidligere systemisk terapi på grund af metastaser (immunoterapi/kemoterapi); en målrettet terapi var ikke tilladt før behandling med VEGF eller mekanistisk Target of Rapamycin (mTOR). Skift til tivozanib-armen var tilladt tilfælde af en progression defineret ved RECIST-kriterier (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) med sorafenib iht. protokollen for et separat udvidet studie.

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) ved blindet uafhængig radiologisk bedømmelse; de vigtigste sekundære endepunkter omfattede samlet overlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR) ved uafhængig radiologisk bedømmelse.

Intent-to-treat (ITT) populationen omfattede 517 patienter, 260 randomiseret til tivozanib og 257 randomiseret til sorafenib. Demografiske karakteristika og sygdomskarakteristika ved baseline var generelt velafbalanceret mellem tivozanib-armen og sorafenib-armen, hvad angår alder (gennemsnitlig alder 58,2 vs. 58,4 år), køn (71,2% vs. 73,5% mænd), race (95,8% vs. 96,9% hvide patienter), geografisk område (88,1% vs. 88,7% fra henholdsvis Centraleuropa/Østeuropa) og tidligere behandling for metastatisk RCC (69,6% vs. 70,8% behandlingsnaive patienter). Hvad angår de 30% af patienterne, som havde modtaget en tidligere behandling, var den fremherskende terapi interferon-alfa som monoterapi, som var blevet taget af 75 patienter i tivozanib-armen og 62 patienter i sorafenib-armen.

Tivozanib viste en statistisk signifikant forbedring af PFS og ORR i forhold til sorafenib ved uafhængig radiologisk bedømmelse (Tabel 2 og Figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier plot for progressionfri overlevelse, uafhængig radiologisk bedømmelse (ITT population)



Tabel 2: Effektivitetsanalyse ved uafhængig radiologisk bedømmelse (ITT population)

	Tivozanib		Sorafenib		Risikoforhold (95% CI)	P-værdi (Logrank test)
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95% CI)], ITT population	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% CI), ITT population	N=260	33,1% (27,4, 39,2)	N=257	23,3% (18,3, 29,0)		0,014 ^c
Progressionsfri overlevelse, undergruppe uden tidligere behandling for metastatisk RCC [median, måneder (95% CI)]	N=181	12,7 (9,1, 15,0)	N=181	9,1 (7,3, 10,8)	0,756 (0,580, 0,985) ^d	0,037 ^e
Progressionsfri overlevelse, undergruppe med en tidligere terapi for metastatisk sygdom [median, måneder (95% CI)]	N=78	11,9 (8,0, 16,6)	N=76	9,1 (7,2, 11,1)	0,877 (0,587, 1,309) ^d	0,520 ^e

^a Risikoforhold for tivozanib-arm vs. sorafenib-arm baseret på stratificeret Cox proportional risikomodel. Stratifikationsfaktorer er antal tidligere behandlinger (0 eller 1) og antal involverede metastatiske steder/organer (1 eller ≥ 2). Når vi formoder proportionelle risici, angiver et risikoforhold på mindre end 1 en reduktion af risikoforholdet til fordel for tivozanib;

^b p-værdi baseret på stratificeret logrank test. Stratifikationsfaktorer er antal tidligere behandlinger (0 eller 1) og antal involverede metastatiske steder/organer (1 eller ≥ 2);

^c p-værdi baseret på stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) statistik. Stratifikationsfaktorer er antal tidligere behandlinger (0 eller 1) og antal involverede metastatiske steder/organer (1 eller ≥ 2);

^d Risikoforhold for tivozanib-arm vs. sorafenib-arm i undergruppeanalyser baseret på ikke stratificeret Cox proportional risiko model. Når vi formoder proportionelle risici, angiver et risikoforhold på mindre end 1 en reduktion af risikoforholdet til fordel for tivozanib;

^e p-værdi for undergruppeanalyser baseret på ikke-stratificeret logrank test.

OS var et vigtigt sekundært endepunkt i den centrale undersøgelse og analysen omfattede data fra alle randomiserede patienter, inklusiv dem, der havde progression med sorafenib og skiftede over til tivozanib som en del af den udvidede undersøgelse. I ITT populationen var der en lille numerisk forskel mellem de to arme, hvad angår den samlede overlevelse. Median OS var 28,2 måneder (95% CI 22,5, 33,0) i tivozanib-armen sammenlignet med 30,8 måneder (95% CI 28,4, 33,3) i sorafenib-armen (HR=1,147, p=0,276).

Ældre patienter

I et kontrolleret klinisk studie (AV-951-09-301), hvor 25% af patienter som modtog tivozanib var ≥ 65 år, blev der ikke observeret en global forskel i effektivitet mellem ældre og yngre patienter (se pkt. 4.2).

I kerne RCC-studierne var nogle bivirkninger mere almindelige hos ældre patienter (se pkt. 4.3).

Farmakodynamisk virkning

I et hjerte-sikkerhedsstudie med 50 patienter med avancerede solide tumorer behandlet med tivozanib ved 1340 mikrogram pr. dag i 21 dage, var middelændringen fra baseline i QTcF 6,8 ms på doseringens dag 21. Den maksimale ændring i QTcF fra baseline var 9,3 ms (90% CI: 5, 13,6), som opstod 2,5 timer efter dosering på Dag 21. Den centrale tendens-ændring for alle målte dage og på tværs af alle tidspunkter var 2,2 ms. Ingen patienter havde en ny > 500 ms ændring i QTcF; 2 patienter (4%) havde QTcF værdier > 480 ms. En patient (2%) havde en > 60 ms ændring fra baseline i QTcF og 6 patienter (12%) havde en 30 ms til 60 ms ændring fra baseline (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tivozanib i alle undergrupper af den pædiatriske population med avanceret renal cellecarcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af tivozanib blev de maksimale serumniveauer nået efter omkring 2 til 24 timer. Efter en enkelt dosis på 1340 mikrogram var middel C_{\max} 10,2 til 25,2 ng/ml på tværs af studier med sunde frivillige og patienter. Enkelt dosis $AUC_{0-\infty}$ for sunde frivillige, som havde modtaget 1340 mikrogram tivozanib, var 1.950 til 2.491 ng.hr/ml. Efter en daglig dosis på 1340 mikrogram tivozanib i 21 eller 28 dage hos RCC patienter, var C_{\max} 67,5 til 94,3 ng/ml og AUC_{0-24} 1.180 til 1.641 ng.hr/ml. Eksposering er dosisproportionel mellem 890 og 1340 mikrogram og dosisrelateret over et bredere område fra 450 mg til 1790 mikrogram. Akkumulering ved stationær tilstand er cirka 6 til 7 gange den observerede eksposering ved enkeltdosis-niveauer. Clearance er den samme for akut og kronisk dosering, hvilket angiver, at der ikke er tidsafhængige ændringer i PK.

Tivozanib er blevet evalueret i et studie af mad-effekt hos sunde frivillige, som har vist, at et måltid med et højt fedtindhold reducerer maksimale serumkoncentrationer (C_{\max}) med 23,4% sammenlignet med fastende tilstand. Der var ingen effekt af mad på den samlede eksposering (AUC). På basis af disse data kan tivozanib doseres med eller uden mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

In vitro proteinbindingsstudier har vist, at tivozanib er > 99% bundet til plasmaproteiner. Der blev ikke observeret en koncentrationsafhængighed af plasmaproteinbindingen over et område fra 0,1 til 5 µmol/liter tivozanib. Albumin er den vigtigste tivozanib-bindingskomponent i humant plasma. *In vitro* studier har vist, at tivozanib hverken er et substrat eller en hæmmer af multilægemiddel-effluxpumpen, P-glycoprotein. *In vitro* studier tyder på, at tivozanib er en hæmmer af intestinal BCRP.

Biotransformation

In vitro studier af metabolisme har vist, at CYP3A4 og CYP1A1 er i stand til at metabolisere tivozanib. Uændret tivozanib er molekylets vigtigste cirkulerende form og der blev ikke detekteret vigtige metabolitter i serum ved en eksposering lig med eller større end 10% af samlet eksposering for radioaktivitet. Da CYP1A1 primært udtrykkes i ekstrahepatisk væv såsom lunge og tarm, blev det anset for at være usandsynligt, at denne isoform ville være involveret i hepatisk metabolisme i stort omfang.

In vitro studier har vist, at metabolitter af tivozanib kan undergå UGT-medieret biotransformation via UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 og UGT1A10 pathways. Direkte N-glucoronidering af tivozanib var en mindre pathway for metabolisme *in vitro*.

Elimination

Efter en kronisk dosering af tivozanib hos RCC patienter i 21 dage efterfulgt af 7 dage uden administration af tivozanib, er tivozanib C_{\min} på omkring 16,0 til 30,9 ng/ml. I studier med evaluering af den terminale eliminationsfase havde tivozanib en gennemsnitlig $t_{1/2}$ på 4,5 – 5,1 dage. Efter en enkelt oral dosis af [^{14}C] tivozanib, var omkring 79% af radioaktiviteten genfundet i fæces og omkring 12% blev fundet i urin som metabolitter. Der blev ikke fundet uændret tivozanib i urin, hvilket angiver, at tivozanib ikke undergår renal udskillelse. [^{14}C] Tivozanib var det fremherskende lægemiddelrelaterede materiale i fæces. Der var ingen [^{14}C]-metabolitter i fæces med en tilstedeværelse på over 10% af dosis.

Særlige populationer

Alder, køn og race

Der findes ingen klinisk relevant effekt af alder, køn eller race på baggrund af en farmakokinetisk populationanalyse af tivozanib.

Nedsat leverfunktion

Resultater fra et enkelt-dosis studie for at evaluere farmakokinetik, sikkerhed og tolerabilitet af tivozanib hos personer med nedsat leverfunktion viser, at på tværs af hele målingsperioden blev tivozanib elimineret mere langsomt hos personer med moderat (Child-Pugh klasse B) eller svær (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion. Eksponeringen for tivozanib var øget hos patienter med svær nedsat leverfunktion (gennemsnitlig $AUC_{0-\infty}$ med 4,0 gange) og hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (gennemsnitlig $AUC_{0-\infty}$ med 2,6 gange). Der blev ikke observeret en signifikant stigning af eksponeringen hos patienter med mild (Child-Pugh klasse A) nedsat leverfunktion (gennemsnitlig $AUC_{0-\infty}$ med 1,2 gange). Tivozanib bør bruges med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion og dosisreduceres til en 1340 mikrogram kapsel hver anden dag. Tivozanib bør ikke bruges til patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der er udført kliniske studier med tivozanib hos RCC-patienter med en serum-kreatinin koncentration ≤ 2 gange den øvre normalgrænse, herunder patienter som muligvis havde haft en tidligere nefrektomi. Skønt indvirkningen af en yderligere reduktion af nyrefunktionen på den generelle disponering af tivozanib er ukendt, har et klinisk studie vist, at der ikke udskilles uændret tivozanib i urinen, hvilket angiver, at tivozanib ikke udskilles af nyrene. I henhold til en farmakokinetisk populationsanalyse af eksponering for tivozanib, kræves der ingen dosisjustering hos patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion. Erfaringen med brug af tivozanib hos patienter med svær nedsat nyrefunktion er begrænset og det tilrådes at udvise forsigtighed.

CYP og UGT in vitro studier

In vitro studier med tivozanib angiver, at det ikke er en CYP-enzyminduktor. *In vitro* studier med anvendelse af humane levermikrosomer og hepatocytter, som har evalueret af aktiviteten af CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4, tyder på, at tivozanib er en svag hæmmer af CYP2B6 og CYP2C8. På baggrund af *in vitro* IC_{50} og *in vivo* ubundet C_{max} , er det ikke sandsynligt, at tivozanib interagerer på en klinisk relevant måde med aktive stoffer, som metaboliseres af disse enzym-pathways.

Studier kørt *in vitro* har vist, at tivozanib ikke er en potent hæmmer af UGT (UDP-glucuronosyltransferase) metaboliske aktiviteter og klinisk relevante lægemiddel interaktioner er ikke sandsynlige med lægemiddelprodukter, som metaboliseres af disse pathways.

Transportør in vitro studier

In vitro studier har vist, at tivozanib hverken er et substrat eller en hæmmer af transportørproteinerne MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP. Desuden var tivozanib ikke en hæmmer *in vitro* af OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 og MATE2-K eller et substrat for MRP2 og BCRP. Tivozanib hæmmer transport-proteinet BCRP *in vitro* ved koncentrationer, der sandsynligvis vil begrænse effekten til intestinal BCRP aktivitet *in vivo*.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I det nedenstående er anført bivirkninger, som ikke blev observeret i kliniske studier, men set hos dyr ved eksponeringsniveauer lignende kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk anvendelse.

I studier af toksicitet efter gentagne doser hos rotter blev der noteret abnormiteter i forbindelse med voksende fortænder (tynde skøre tænder, tab af tænder, okklusionsafvigelse) ved doser, der var ca. 2 gange større end den beregnede ækvivalente dosis til mennesker, og der blev observeret vækstplade hypertrofi ved doser omkring 0,7 til 7 gange større end den beregnede ækvivalente dosis til

mennesker. Tivozanib har vist sig at forårsage vækstplade hypertrofi, mangel på aktiv corpora lutea og ingen modning af follikel hos cynomolgus aber ved dosisniveauer, som producerede eksponeringer ækvivalent med dem, der observeres ved den anbefalede kliniske dosis.

Reproduktion, mutagenese, svækkelse af fertilitet

Tivozanib kan svække menneskets fertilitet. I non-kliniske studier med vurdering af parrings- og fertilitetsparametre hos hanrotter, har doser > 2 gange højere end den anbefalede kliniske dosis produceret øget bitestikel- og testikelvægt forbundet med infertilitet. Øget testikelvægt blev observeret ved en dosis, der var 7 gange højere end den anbefalede kliniske dosis. Hos hunrotter blev der noteret en stigning af ikke levedygtige fostre ved en dosis, der var 0,7 gange højere end den anbefalede kliniske dosis, mens dosisniveauer ≥ 2 gange den anbefalede kliniske dosis fremkaldte infertilitet.

Tivozanib har vist sig at være teratogen, embryotoksisk og føtotoksisk hos drægtige rotter ved dosisniveauer, der var 5 gange lavere end den anbefalede kliniske dosis (baseret på et menneske på 60 kg). Studier med drægtige kaniner viste ingen effekter på maternal sundhed eller embryo-føtal udvikling ved doser, der var omkring 0,6 gange den menneskelige eksponering ved den anbefalede dosis.

Karcinogenese

Der er ikke udført karcinogenicitets-studier med tivozanib.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Fotivda 890 mikrogram kapsler, hårde

Kapselindhold

Mannitol

Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine

Titaniumdioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

Gul jernoxid (E172)

Blæk (gul)

Shellac

Propylenglycol

Stærk ammoniumopløsning

Titaniumdioxid (E171)

Tartrazin aluminium lake (E102)

Blæk (blå)

Shellac

Propylenglycol

Stærk ammoniumopløsning

Indigocarmin aluminium lake (E132)

Fotivda 1340 mikrogram kapsler, hårde

Kapselindhold

Mannitol

Magnesiumstearat

Kapselskal
Gelatine
Titaniumdioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)

Blæk (blå)
Shellac
Propylenglycol
Stærk ammoniumopløsning
Indigocarmin aluminium lake (E132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid HDPE-flaske med børnesikret lukke, som indeholder 21 hårde kapsler.
Hver pakning indeholder 1 flaske.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Fotivda 890 mikrogram kapsler, hårde
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 mikrogram kapsler, hårde
EU/1/17/1215/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24/08/2017
Dato for seneste fornyelse: 15/07/2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fotivda 890 mikrogram hårde kapsler
tivozanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder tivozanib-hydrochloridmonohydrat svarende til 890 mikrogram tivozanib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder tartrazin. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1215/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fotivda 890 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PCSNNN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET PÅ FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fotivda 890 mikrogram hårde kapsler
tivozanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder tivozanib-hydrochloridmonohydrat svarende til 890 mikrogram tivozanib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder tartrazin. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fotivda 1340 mikrogram hårde kapsler
tivozanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder tivozanib-hydrochloridmonohydrat svarende til 1340 mikrogram tivozanib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1215/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fotivda 1340 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET PÅ FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fotivda 1340 mikrogram hårde kapsler
tivozanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder tivozanib-hydrochloridmonohydrat svarende til 1340 mikrogram tivozanib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Fotivda 890 mikrogram hårde kapsler

Fotivda 1340 mikrogram hårde kapsler

tivozanib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fotivda
3. Sådan skal du tage Fotivda
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Fotivda er tivozanib, som er en proteinkinasehæmmer. Tivozanib reducerer blodforsyningen til kræften, hvad der gør væksten og spredningen af kræftceller mere langsom. Det fungerer ved at blokere handlingen af et protein kaldet vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF). Blokeringen af VEGF's handling forebygger dannelsen af nye blodkar.

Fotivda bruges til at behandle voksne med avanceret nyrekræft. Det bruges, hvor andre behandlinger som f.eks. interferon-alfa eller interleukin-2 enten endnu ikke er blevet brugt eller ikke har hjulpet med at standse din sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fotivda

Tag ikke Fotivda:

- Hvis du er allergisk over for tivozanib eller et af de øvrige indholdsstoffer i tivozanib (angivet i punkt 6);
- Hvis du tager perikon (også kendt som *Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel, der bruges til behandling af depression og uro).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Fotivda:

- Hvis du har **højt blodtryk**. Fotivda kan øge dit blodtryk. Din læge vil overvåge dit blodtryk regelmæssigt og, hvis det er for højt, kan han/hun enten give dig et lægemiddel for at sænke det eller reducere din dosis af Fotivda. Hvis dit blodtryk bliver ved med at være for højt, kan din læge dog beslutte at afbryde eller standse behandlingen med Fotivda. Hvis du allerede tager et lægemiddel for at behandle højt blodtryk, og din læge reducerer dosis af Fotivda eller afbryder eller standser behandlingen, vil du jævnligt blive kontrolleret for lavt blodtryk.

- Hvis du har eller har haft et aneurisme (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg.
- Hvis du har haft problemer med **blodpropper**.
Behandlingen med Fotivda kan øge risikoen for at udvikle en blodprop (trombose) i dine blodkar, som kunne rive sig løs og blive ført med blodstrømmen og blokere et andet blodkar. Fortæl det til din læge, hvis du har haft et af følgende problemer:
 - en blodprop i dine lunger (med hoste, brystmerter, pludselig åndenød eller ophostning af blod)
 - blodprop i dine ben eller arme, øjne eller hjerne (med smerter eller hævede hænder eller fødder, reduceret syn eller ændringer af din mentale tilstand)
 - et slagtilfælde eller tegn og symptomer på et "mini-slagtilfælde" (Transitorisk iskæmisk attack)
 - et hjerteanfald
 - højt blodtryk
 - diabetes
 - større operation
 - mange kvæstelser som f.eks. brækkede knogler og skader på indre organer
 - manglende evne til at bevæge dig over en lang periode
 - hjertesvigt, som kan fremkalde åndenød eller hævede ankler
 - manglende evne til at ånde, blålig farve på din hud, fingerspidser eller læber, rastløshed, angst, forvirring, ændret bevidsthed eller følelse af årvågenhed, hurtig, overfladisk vejrtrækning, et galoperende hjerte eller overdreven sveden.
- Hvis du lider af eller har lidt af et af disse symptomer eller er behandlet for hjertesvigt:
 - Åndenød (dyspnø) når du anstrænger dig eller når du ligger ned
 - Føler at du er svag og træt
 - Hævelse (ødem) i dine ben, ankler og fødder
 - Nedsat evne til at dyrke motion
 - Vedvarende hoste eller hvæsende lyd med hvidt eller lyserødt blodigt slim
 Tegn og symptomer på hjertesvigt vil blive overvåget, mens du tager dit lægemiddel. Din læge kan reducere din dosis af Fotivda eller afbryde eller standse denne behandling, hvis det er nødvendigt.
- Hvis du har eller behandles for en **unormal hjertefrekvens eller hjerterytme (arytmi)**.
Din læge vil overvåge virkningen af Fotivda på dit hjerte ved at kortlægge dit hjertes elektriske aktivitet (med et elektrokardiogram) eller ved at måle dit blods indhold af calcium, magnesium og kalium i løbet af din behandling.
- Hvis du har **problemer med din lever**.
Din læge vil jævnligt overvåge, hvor godt din lever fungerer før og i løbet af behandlingen med Fotivda (f.eks. med blodprøver), og han/hun vil muligvis reducere, hvor ofte du tager Fotivda.
- Hvis du har **problemer med din skjoldbruskkirtel** eller **tager lægemidler for at behandle en sygdom i skjoldbruskkirtlen**. Behandlingen med Fotivda kan medføre, at din skjoldbruskkirtel fungerer mindre godt. Din læge vil jævnligt overvåge, hvor godt din skjoldbruskkirtel fungerer før og i løbet af behandlingen med Fotivda (f.eks. med blodprøver).

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, mens du tager Fotivda:

- Hvis du får **åndenød eller hævede ankler**.
Fortæl det straks til din læge, da det kan være symptomer på hjertesvigt. Din læge vil overvåge det og afhængig af sværhedsgrad kan han/hun reducere din dosis af Fotivda eller afbryde eller standse behandlingen med Fotivda.

- Hvis du har haft problemer med **blødning**. Behandlingen med Fotivda kan øge risikoen for blødning. Hvis du får problemer med blødning (med en smertefuld opsvulmet mave (abdomen), opkastning med blod, ophostning af blod, sort afføring, blod i din urin, hovedpine eller ændringer i din mentale tilstand), skal du straks fortælle det til din læge. Det kan være nødvendigt at standse behandlingen med Fotivda midlertidigt.
- Hvis laboratorietest viser, at der findes **protein i din urin**. Din læge vil overvåge det i begyndelsen og i løbet af din behandling. I forhold til resultaterne kan din læge reducere din dosis af Fotivda eller afbryde eller standse denne behandling.
- Hvis du lider af en sygdom i hjernen, kaldet **posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)**. Fortæl det straks til din læge, hvis du har symptomer som f.eks. hovedpine, slagtilfælde (anfald), manglende energi, forvirring, blindhed eller andre visuelle og neurologiske forstyrrelser som f.eks. svaghed i en arm eller et ben. Hvis PRES diagnosticeres, vil din læge standse behandlingen med Fotivda.
- Hvis **huden i dine håndflader og fodsåler** bliver tør, revnet, skaller af, stikker eller snurrer. Det kan være symptomer på en tilstand, der kaldes hånd-fod syndrom. Din læge vil behandle denne tilstand, og i forhold til sværhedsgraden kan din læge reducere din dosis af Fotivda eller afbryde eller standse denne behandling.
- Hvis du har symptomer på **gastrointestinal perforation eller fisteldannelse** (udvikling af et hul i maven eller tarmen eller unormale passager mellem tarmens dele) som f.eks. svære mavesmerter, kuldegysninger, feber, kvalme, opkastning eller smertefuld tarmobstruktion, diarré eller blødning fra endetarmsåbning. Din læge vil regelmæssigt overvåge, om du har disse symptomer i løbet af din behandling med Fotivda.
- Hvis du har behov for at gennemgå en **operation eller en anden form for kirurgi**. Din læge kan anbefale, at du holder op med at tage Fotivda midlertidigt, hvis du skal have en operation eller et kirurgisk indgreb, da denne behandling kan have indflydelse på sårheling.

Børn og unge

Giv **ikke** Fotivda til børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel er ikke blevet undersøgt hos børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Fotivda

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette omfatter naturlægemidler og anden medicin, som du har købt uden recept.

Fotivda kan fungere mindre godt, når det tages sammen med visse lægemidler. Fortæl det til din læge, hvis du tager et af følgende lægemidler. Han/hun kan beslutte at ændre din behandling:

- dexamethason (en kortikosteroid for at reducere inflammation og behandle forstyrrelser af immunsystemet),
- rosuvastatin (et lægemiddel, der bruges til at hjælpe med at sænke kolesterolindholdet i dit blod),
- phenobarbital, phenytoin, carbamazepin (bruges til at behandle epilepsi),
- nafcillin, rifampicin, rifabutin, rifapentin (antibiotika),
- perikon (også kendt som *Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel, der bruges til behandling af depression og uro), da dette naturlægemiddel ikke bør bruges sammen med Fotivda.

Graviditet, amning og frugtbarhed

- **Tag ikke Fotivda, hvis du er gravid.** Fortæl det til din læge, som vil forklare dig risikoen ved at tage Fotivda for dig og dit barn.
- Både du og din partner skal **bruge sikker prævention**. Hvis du eller din partner tager en hormonal prævention (p-pille, implantat eller patch), **skal du bruge en ekstra barrieremetode** under hele behandlingen og i endnu en måned efter at have fuldstændt behandlingen.
- **Du må ikke amme dit barn i løbet af behandlingen med Fotivda**, da det ikke vides, om det aktive stof i Fotivda passerer over i modermælken. Fortæl det til din læge, hvis du allerede ammer.
- Fortæl det til din læge, hvis du planlægger at blive gravid, da Fotivda kan indvirke på mænd og kvinders **frugtbarhed**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Fotivda kan have bivirkninger, som kan indvirke på din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig svag, træt eller svimmel. Se også punkt 4 "Bivirkninger".

Fotivda indeholder tartrazin (E102)

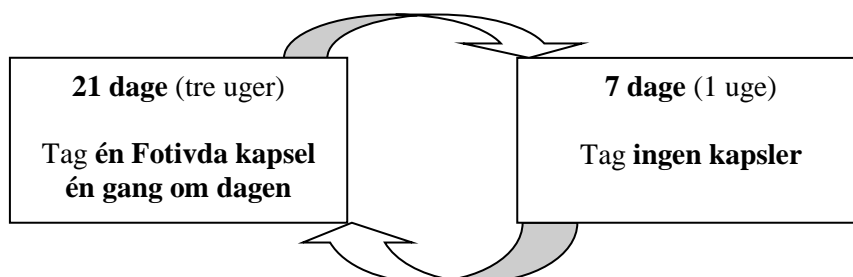
Prægeblækket, der anvendes på kapslen med Fotivda 890 mikrogram, indeholder tartrazin (E102), som kan medføre allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Fotivda

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er en Fotivda 1340 mikrogram kapsel, taget én gang om dagen i 21 dage (3 uger), efterfulgt af en periode på 7 dage (1 uge), hvor du ingen kapsler tager. Denne tidsplan gentages i cyklusser på 4 uger.



Din læge vil kontrollere dig jævnligt, og du vil normalt fortsætte med at tage Fotivda, så længe det fungerer og du ikke lider af uacceptable bivirkninger.

Reduceret dosis

Hvis du oplever alvorlige bivirkninger, kan din læge beslutte at afbryde Fotivda-terapien og/eller sænke dosis til:

En Fotivda 890 mikrogram kapsel, taget én gang om dagen i 21 dage (3 uger), efterfulgt af en periode på 7 dage (1 uge), hvor der ingen kapsler tages.

Denne tidsplan gentages i cyklusser på 4 uger.

Leverproblemer

Hvis du har **leverproblemer**, kan din læge reducere hyppigheden for indtagelse af din dosis til hver anden dag (dvs. en 1340 mikrogram kapsel hver anden dag).

Brug sammen med mad og drikke

Fotivda skal tages med et glas vand og kan tages med eller uden mad. Kapslen skal sluges hel. Kapslen skal ikke tygges, opløses eller åbnes, før den sluges.

Hvis du har taget for meget Fotivda

Fortæl det straks til din læge, hvis du har taget mere end den ordinerede dosis på 1 kapsel pr. dag. Når man tager for meget Fotivda, er der større sandsynlighed for at få bivirkninger, eller at de er alvorlige, især højt blodtryk. Søg **øjeblikkeligt lægehjælp**, hvis du oplever forvirring, ændring af din mentale tilstand eller hovedpine. De er alle symptomer på højt blodtryk.

Hvis du har glemt at tage Fotivda

Hvis du har glemt at tage en kapsel, må du **ikke** tage en kapsel for at erstatte den. Fortsæt med at tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Du **må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte kapsel.

Hvis du kaster op efter at have taget Fotivda, må du **ikke** tage en kapsel som erstatning for det. Fortsæt med at tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage Fotivda

Hold ikke op med at tage dette lægemiddel, med mindre din læge beder dig om det. Hvis du holder op med at tage kapslerne, kan din tilstand blive forværret.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkning

Højt blodtryk er den mest alvorlige og en meget almindelig bivirkning (se også under punkt 2 “Advarsler og forsigtighedsregler”).

Fortæl det straks til din læge, hvis du tror, at du har **højt blodtryk**. Symptomer omfatter stærk hovedpine, sløret syn, åndenød, ændringer i din mentale tilstand som f.eks. at du føler dig urolig, forvirret eller desorienteret.

Din læge vil kontrollere dit blodtryk jævnligt i løbet af behandlingen med Fotivda. Hvis du udvikler højt blodtryk, vil din læge måske ordinere et lægemiddel for at behandle højt blodtryk, sænke din dosis af Fotivda eller standse din behandling med Fotivda.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan opstå hos mere end 1 ud af 10 personer)

- Taleproblemer
- Diarré
- Tab af appetit; vægttab
- Hovedpine
- Åndedrætsbesvær; åndenød under anstrengelser; hoste
- Træthed; usædvanlig svaghed; smerter (herunder i mund, knogler, ekstremiteter, på siden af kroppen, lyske, tumor)

- Betændelse i munden; lette smerter i munden eller ubehag; fornemmelse af et være syg; smerter, ubehag og trykken i maven
- Hånd-fod-syndrom med rød hud, hævelse, følelsesløshed og skallende hud på håndflader og fodsål
- Rygsmerter
- Træthed og mangel på energi

Almindelige (kan opstå hos op til 1 ud af 10 personer)

- Underaktiv skjoldbruskkirtel, som kan give symptomer som f.eks. træthed, sløvhed, muskelsvaghed, lav hjerterefrekvens, vægtforøgelse
- Søvnløshed
- Nerveskader inklusiv følelsesløshed, prikken og stikken, sensitiv hud eller følelsesløshed og svaghed i arme og ben
- Synsproblemer, som omfatter sløret syn
- Hurtig hjerterefrekvens; trykken i brystet; hjerteanfald/reduceret blodstrøm til hjertet; blodprop i en arterie (blodkar)
- Blodprop i lungerne. Symptomer omfatter hoste, brystmerter, pludselig åndenød eller ophostning af blod
- Blodprop i en dyb vene som f.eks. i ben
- Meget højt blodtryk som fører til et slagtilfælde; rød hud
- Næseblødning; løbende næse; tilstoppet næse
- Flatulens; halsbrand; vanskelig og smertefuld synkning; ondt i halsen; oppustet mave; opsvulmet og smertefuld tunge; betændte smertefulde og/eller blødende gummer
- Ændring eller tab af smag
- Svimmelhed; ringen for ørerne; svimmelhed og en fornemmelse af at alt kører rundt (vertigo)
- Blødning, f.eks. i hjernen, fra mund, gummer, lunger, mave, tarmsår, kvindelige kønsorganer, endetarmsåbning, binyre
- Ophostning af blod; opkastning af blod
- Bleghed og træthed pga. overdreven blødning
- Kløende hud; udslæt; kløe på kroppen; afskallende hud; tør hud; hårtab; rød hud inklusiv på hænder og krop; akne
- Feber; brystmerter; hævede fødder og ben; kuldegysninger og lav kropstemperatur
- Ledsmarter; muskelsmerter
- Øget mængde protein i urin
- Unormale blodprøveresultater for lever, bugspytkirtel, nyrer og skjoldbruskkirtel
- Inflammation af bugspytkirtlen, som fremkalder stærke mavesmerter, der kan sprede sig til ryggen

Ikke almindelige (kan opstå hos op til 1 ud af 100 personer)

- Udslæt med pus; svampeinfektioner
- Huden får nemt blå mærker, blødning i huden
- Overaktiv skjoldbruskkirtel (som kan give symptomer såsom øget appetit, vægttab, intolerance over for varme, øget sveden, rystelser, hurtig hjerterefrekvens); udvidet skjoldbruskkirtel
- Forhøjet antal røde blodlegemer
- Hukommelsestab
- Midlertidig reduceret blodstrømning til hjernen
- Øjne der løber i vand
- Tilstoppede ører
- Manglende blodstrøm gennem hjertets blodkar
- Mavesår i tyndtarmen
- Rød, opsvulmet og smertefuld hud; hud med vabler; overdreven sveden; nældefeber
- Muskelsvaghed
- Hævede eller irriterede slimhinder
- Unormalt elektrokardiogram (EKG), hurtig og/eller uregelmæssig hjerterytme

- Hjertesvigt. Symptomer omfatter åndenød eller hævede ankler. Hævelse i lungerne på grund af ophobning af væske

Sjældne (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES). Symptomer omfatter hovedpine, slagtilfælde, manglende energi, forvirring, blindhed eller andre visuelle og neurologiske forstyrrelser

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flasken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Hold flasken tæt til lukket for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Fotivda indeholder:

Fotivda 890 mikrogram hårde kapsler

Aktivt stof: tivozanib. Hver kapsel indeholder tivozanib-hydrochloridmonohydrat svarende til 890 mikrogram tivozanib.

Øvrige indholdsstoffer:

- *Kapselindhold:* mannitol, magnesiumstearat.
- *Kapselskal:* gelatine, titaniumdioxid (E171), indigocarmin (E132), gul jernoxid (E172).
- *Gult blæk:* shellac, propylenglycol, stærk ammoniakopløsning, titaniumdioxid (E171), tartrazin aluminium lake (E102) (se punkt 2 "Fotivda indeholder tartrazin (E102)").
- *Blåt blæk:* shellac, propylenglycol, stærk ammoniakopløsning, indigocarmin aluminium lake (E132).

Fotivda 1340 mikrogram hårde kapsler

Aktivt stof: tivozanib. Hver kapsel indeholder tivozanib-hydrochloridmonohydrat svarende til 1340 mikrogram of tivozanib.

Øvrige indholdsstoffer:

- *Kapselindhold:* mannitol, magnesiumstearat.
- *Kapselskal:* gelatine, titaniumdioxid (E171), gul jernoxid (E172).
- *Blåt blæk:* shellac, propylenglycol, stærk ammoniakopløsning, indigocarmin aluminium lake (E132).

Udseende og pakningsstørrelser

Fotivda 890 mikrogram hårde kapsler har en mørkeblå uigennemsigtig hætte og en lysegul uigennemsigtig underdel, med "TIVZ" trykt på hættens med gult blæk og "LD" trykt på underdelen med mørkeblåt blæk.

Fotivda 1340 mikrogram hårde kapsler har en lysegul uigennemsigtig hætte og en lysegul uigennemsigtig underdel, med "TIVZ" trykt på hættens med mørkeblåt blæk og "SD" trykt på underdelen med mørkeblåt blæk.

Fotivda 890 mikrogram og Fotivda 1340 mikrogram kan fås i pakninger med 21 kapsler i HDPE-flasker med børnesikret lukke.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.