

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fotivda 890 micrograme capsule
Fotivda 1340 micrograme capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fotivda 890 micrograme capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de tivozanib monohidrat echivalent cu 890 micrograme tivozanib.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține urme de tartrazină (E102) (8-12% din compoziția cernelii galbene) (vezi pct. 4.4).

Fotivda 1340 micrograme capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de tivozanib monohidrat, echivalent cu tivozanib 1340 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Fotivda 890 micrograme capsule

Capsulă cu capac opac albastru închis și corp opac galben strălucitor, imprimată cu cerneală galbenă cu „TIVZ” pe capac și cu cerneală albastru închis cu „LD” pe corp.

Fotivda 1340 micrograme capsule

Capsulă cu capac opac galben strălucitor și corp opac galben strălucitor, imprimată cu cerneală albastru închis cu „TIVZ” pe capac și cu cerneală albastru închis cu „SD” pe corp.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fotivda este indicat în tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom renal (CR) (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat și la pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Fotivda se va efectua sub supravegherea unui medic specializat în utilizarea terapiilor anticanceroase.

Mod de administrare

Doza recomandată de tivozanib este de 1340 micrograme o dată pe zi, timp de 21 zile, cu o pauză de 7 zile, pentru a efectua un ciclu de tratament complet de 4 săptămâni.

Această schemă de tratament va continua până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă.

Nu trebuie administrată mai mult de o doză de Fotivda pe zi.

Modificarea dozei

Apariția unor reacții adverse poate impune întreruperea temporară și/sau scăderea dozei de tivozanib (vezi pct. 4.4). În studiul pivot, doza a fost redusă pentru evenimentele de gradul 3 și a fost întreruptă pentru evenimentele de gradul 4.

În cazul în care este necesară reducerea dozei, doza de tivozanib poate fi scăzută la 890 micrograme o dată pe zi, cu schemă normală de tratament de 21 zile cu doză zilnică, urmată de o perioadă de pauză de 7 zile.

Doză omisă

În cazul omiterii unei doze, nu trebuie administrată o doză de substituție pentru a compensa doza uitată. Următoarea doză trebuie administrată la următorul moment stabilit anterior, conform schemei.

În cazul în care pacientul prezintă vărsături, nu trebuie să utilizeze o doză de substituție; următoarea doză trebuie administrată la următorul moment stabilit anterior, conform schemei.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tivozanibului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Tivozanibul nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația carcinom renal (RCC) în stadiu avansat.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă din cauza experienței limitate, precum și la pacienții care efectuează ședințe de dializă deoarece nu există experiență cu tivozanib la această grupă de pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Toți pacienții trebuie să efectueze evaluări ale funcțiilor hepatice, inclusiv alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), bilirubina și fosfataza alcalină (ALP), pentru a determina funcția hepatică înainte de începerea și în timpul tratamentului cu tivozanib.

Tivozanibul nu se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie tratați doar cu o capsulă de tivozanib de 1340 micrograme, o dată la două zile, deoarece pot prezenta un risc crescut de reacții adverse, din cauza expunerii mari induse de administrarea dozei de 1340 micrograme în fiecare zi (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează tivozanib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, cu monitorizarea atentă a tolerabilității.

Mod de administrare

Fotivda trebuie administrat pe cale orală.

Fotivda poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Capsulele trebuie să fie înghițite întregi cu un pahar de apă și nu trebuie deschise.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrare concomitentă cu preparate din plante ce conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu tivozanib, a apărut hipertensiune arterială (inclusiv hipertensiune arterială severă persistentă) (vezi pct. 4.8). La aproximativ o treime din pacienți, hipertensiunea arterială a apărut în primele 2 luni de tratament. Tensiunea arterială trebuie să fie controlată cu atenție înainte de inițierea tratamentului cu tivozanib. În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru hipertensiune arterială și tratați, dacă este necesar, cu medicamente anti-hipertensive, conform practicilor medicale standard. În caz de hipertensiune arterială persistentă, în ciuda tratamentului anti-hipertensiv, doza de tivozanib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt și re-inițiat cu o doză mai mică după ce tensiunea arterială este controlată, conform evaluării clinice (vezi pct. 4.2). Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în cazurile de hipertensiune arterială severă persistentă, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (vezi mai jos) sau alte complicații ale hipertensiunii arteriale. Totuși, pacienții cărora li se administrează medicamente anti-hipertensive trebuie monitorizați pentru hipotensiune arterială atunci când tivozanibul este întrerupt temporar sau permanent.

Evenimente tromboembolice arteriale

În studiile clinice cu tivozanib, au apărut evenimente tromboembolice arteriale (ETA) (vezi pct. 4.8). Factorii de risc pentru ETA includ bolile maligne, vârsta > 65 ani, hipertensiune arterială, diabet zaharat, fumat, hipercolesterolemie și boală tromboembolică preexistentă. Tivozanib nu a fost studiat la pacienții care au prezentat un ETA în cele 6 luni anterioare inițierii studiului clinic. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă risc sau care au prezentat astfel de evenimente (cum ar fi infarct miocardic, accident vascular cerebral).

Evenimente tromboembolice venoase

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente tromboembolice venoase (ETV) incluzând embolia pulmonară și tromboza venoasă profundă (vezi pct. 4.8). Factorii de risc pentru ETV includ intervenții chirurgicale majore, traume multiple, ETV preexistente, vârsta înaintată, obezitate, insuficiență cardiacă sau respiratorie și imobilitate prelungită. Tivozanib nu a fost studiat la pacienții care au prezentat un ETV în cele 6 luni anterioare inițierii studiului clinic. Decizia privind tratamentul, în special la pacienții care prezintă risc de ETV, trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a raportului beneficiu/risc.

Insuficiență cardiacă

În studiile clinice cu tivozanib utilizat în monoterapie pentru tratarea pacienților cu CCR, a fost raportată insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.8). Semnele sau simptomele insuficienței cardiace trebuie monitorizate periodic pe durata tratamentului cu tivozanib. Abordarea evenimentelor de insuficiență cardiacă poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a terapiei și/sau scăderea dozei de tivozanib, plus tratamentul cauzelor principale potențiale ale insuficienței cardiace, de exemplu hipertensiune arterială.

Hemoragie

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente hemoragice (vezi pct. 4.8). Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă risc sau au antecedente de sângerare. În cazul în care orice sângerare necesită intervenție medicală, tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt temporar.

Proteinurie

Proteinuria a fost raportată în studiile clinice cu tivozanib (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea proteinuriei înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului. Pentru pacienții care prezintă proteinurie de grad 2 (> 1,0-3,4 g/24 ore) sau grad 3 (≥ 3,5 g/24 ore) (Institutul Național de Cancer - Criterii de Terminologie Comună pentru evenimente adverse [INC-CTCEA]), doza de tivozanib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar. În cazul în care pacienții dezvoltă proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic), tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent. Factorii de risc pentru proteinurie includ hipertensiunea arterială.

Hepatotoxicitate

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale ALT, AST și bilirubinei (vezi pct. 4.8). Majoritatea creșterilor valorilor serice ale AST și ALT nu au fost însoțite de creșteri concomitente ale valorilor bilirubinemiei. Valorile AST, ALT, bilirubinei și fosfatazei alcaline trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib, din cauza riscului potențial de hepatotoxicitate (vezi pct. 4.2).

Tivozanib nu se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

În studiile clinice, un singur caz de SEPR a fost confirmat după tratamentul cu tivozanib (vezi pct. 4.8). SEPR este o tulburare neurologică ce se poate manifesta prin cefalee, convulsii, letargie, confuzie, orbire și alte tulburări de vedere și neurologice. Poate să apară hipertensiune arterială ușoară până la severă. Diagnosticul de SEPR se confirmă prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent la pacienții ce prezintă semne sau simptome ale SEPR. Siguranța re-inițierii tratamentului cu tivozanib la pacienții cu antecedente de SEPR nu este cunoscută și trebuie utilizat numai cu prudență la acești pacienți.

Reacții cutanate la nivelul picioarelor și mâinilor (RCPM)

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate reacții cutanate la nivelul picioarelor și mâinilor (eritrodisezie palmo-plantară). Majoritatea evenimentelor din cele cinci studii cu monoterapie pentru carcinom renal au fost de grad CTC 1 sau 2 (\geq grad CTC 3 a fost observat la $< 2\%$ din pacienții tratați cu tivozanib) și nu au fost evenimente grave (vezi pct. 4.8). Abordarea terapeutică a pacienților care prezintă RCPM poate include terapii topice pentru ameliorarea simptomelor, cu luarea în considerare a întreruperii temporare a tratamentului și/sau reducerea dozei sau, în cazuri severe sau persistente, oprirea permanentă a tratamentului.

Prelungire a intervalului QT

În studiile clinice cu tivozanib, a fost raportată prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.8 și pct. 5.1). Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare. Se recomandă utilizarea tivozanibului cu prudență la pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau alte afecțiuni cardiace pre-existente și la cei cărora li se administrează alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT. Se recomandă monitorizarea inițială și periodică a electrocardiogramelor și menținerea valorilor electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu) în limitele normale.

Perforație/fistulă gastrointestinală (GI)

Se recomandă monitorizarea periodică a simptomelor de perforație sau fistulă GI pe parcursul tratamentului cu tivozanib și utilizarea cu prudență a tivozanibului la pacienții cu risc de perforație sau fistulă GI.

Complicații ale procesului de cicatrizare (vindecare a rănilor)

Din motive de prudență, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu tivozanib la pacienții supuși unor proceduri chirurgicale majore. Decizia de reluare a tratamentului cu tivozanib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a procesului adecvat de cicatrizare (vindecarea rănilor).

Hipotiroidism

În studiile clinice cu tivozanib, a fost raportat hipotiroidism (vezi pct. 4.8). S-a observat că hipotiroidismul apare oricând în timpul tratamentului cu tivozanib, dezvoltându-se încă din primele două luni de la inițierea tratamentului. Factorii de risc pentru hipotiroidism includ antecedente de hipotiroidism și utilizarea medicamentelor anti-tiroidiene. Funcția tiroidei trebuie monitorizată înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib. Hipotiroidismul trebuie tratat conform practicilor medicale standard.

Vârșnici

Disfonia, diareea, oboseala, scăderea în greutate, scăderea apetitului alimentar și hipotiroidismul au apărut mai frecvent la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți că pacienții vârstnici pot prezenta risc crescut de reacții adverse.

Tartrazină

Capsulele Fotivda 890 micrograme conțin tartrazină (E102) care poate provoca reacții alergice.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Fotivda, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Contraindicații privind utilizarea concomitentă

Preparatele din plante ce conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) sunt contraindicate. În cazul în care un pacient utilizează deja sunătoare, aceasta trebuie întreruptă înainte de începerea tratamentului cu tivozanib. Efectul inductor al sunătoarei poate persista timp de cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3).

Inductori puternici ai CYP3A4

Într-un studiu clinic realizat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a unei doze unice de 1340 micrograme de tivozanib cu un inductor puternic al CYP3A4 (rifampicină 600 mg o dată pe zi), după atingerea stării de echilibru, a redus timpul mediu de înjumătățire plasmatică de la 121 la 54 ore, fapt ce s-a asociat cu o scădere a $ASC_{0-\infty}$ determinată de doza unică de 48%, comparativ cu $ASC_{0-\infty}$ obținută în absența rifampicinei. C_{max} și ASC_{0-24h} medii nu au fost influențate semnificativ (creștere de 8%, respectiv scădere de 6%). Efectele clinice ale inductorilor puternici ai CYP3A4 asupra dozei zilnice repetate de tivozanib nu au fost studiate, dar este posibil ca timpul mediu pentru a ajunge la starea de echilibru și concentrația plasmatică medie de tivozanib la starea de echilibru să fie reduse, din cauza reducerii timpului de înjumătățire plasmatică. Se recomandă ca administrarea concomitentă a tivozanibului cu inductori puternici ai CYP3A4, dacă se utilizează, să fie realizată cu prudență. Nu se preconizează ca inductorii moderați ai CYP3A4 să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la tivozanib.

Inhibitori ai CYP3A4

Într-un studiu clinic realizat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de tivozanib cu un inhibitor puternic al CYP3A4, ketoconazol (400 mg o dată pe zi), nu a avut nicio influență asupra concentrațiilor plasmatice de tivozanib (C_{max} sau ASC); prin urmare, este puțin probabil ca expunerea la tivozanib să fie modificată de inhibitorii CYP3A4.

Medicamente pentru care absorbția intestinală este restricționată de BCRP

Tivozanibul inhibă proteina transportoare BCRP *in vitro*, dar relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută (vezi pct. 5.2). Se recomandă prudență dacă se administrează concomitent tivozanib cu rosuvastatină. Alternativ, trebuie luată în considerare o statină care nu este supusă restricției de absorbție intestinală de BCRP. Pacienții cărora li se administrează oral un substrat BCRP, cu o interacțiune de eflux la nivelul intestinului relevantă din punct de vedere clinic trebuie să se asigure că există un interval de timp adecvat (de exemplu 2 ore) între administrarea de tivozanib și utilizarea substratului BCRP.

Contraceptive

În prezent nu se cunoaște dacă tivozanibul poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să folosească o metodă de contracepție de tip barieră (vezi pct. 4.6).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu tivozanib. Femeile partenere ale pacienților bărbați tratați cu tivozanib trebuie, de asemenea, să evite să rămână gravide. Pacienții bărbați și femei și partenerii lor trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin o lună după încheierea tratamentului. În prezent nu se cunoaște dacă tivozanibul poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să folosească o metodă de contracepție de tip barieră.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea tivozanibului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tivozanibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. În cazul în care tivozanibul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu tivozanib, ea trebuie informată cu privire la pericolul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tivozanibul se excretă în laptele uman, dar există această posibilitate. Din cauza potențialului de reacții adverse mediate de tivozanib la copiii alăptați, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu tivozanib.

Fertilitatea

Studiile la animale arată că fertilitatea la bărbați și la femei poate fi afectată de tratamentul cu tivozanib (vezi pct. 5.3)

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tivozanib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande să fie atenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă prezintă astenie, oboseală și/sau amețală în timpul tratamentului cu tivozanib (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele colectate de la 674 pacienți cu carcinom renal în stadiu avansat care au continuat să utilizeze tivozanib ca tratament experimental inițial în cele cinci studii de monoterapie pentru carcinom renal au fost evaluate în cadrul analizei globale a siguranței și tolerabilității tivozanibului.

Cea mai importantă reacție adversă gravă este hipertensiunea arterială.

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad includ hipertensiunea arterială (47,6%), disfonia (26,9%), fatigabilitatea (25,8%) și diareea (25,5%).

În cele cinci studii de monoterapie pentru indicația de carcinom renal, tratamentul cu tivozanib a fost oprit permanent la un număr total de 20 pacienți (3%), ca urmare a reacțiilor adverse, cel mai frecvent din cauza hipertensiunii arteriale (0,4%), hipertensiunii arteriale severe persistente (0,3%) sau infarctului miocardic acut (0,3%). Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat reducerea dozei de tivozanib /întreruperea tratamentului au fost hipertensiunea arterială (4,7%), diareea (3,1%), fatigabilitatea (1,8%).

La pacienții cărora li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial, au existat trei reacții adverse care au dus la deces; una a fost hipertensiunea arterială necontrolată în caz de supradozaj suspectat (vezi pct. 4.9) și două au fost raportate pur și simplu ca decese.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse care au apărut la pacienții care au continuat să utilizeze tivozanib ca tratament experimental inițial în cadrul celor cinci studii de monoterapie pentru indicația de carcinom renal au fost colectate și sunt enumerate mai jos, conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și convenției MedDRA privind frecvența. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe ASO, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel 1: Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel (în funcție de frecvență, pentru toate evenimentele adverse de cauzalitate)

Pe aparate, sisteme, organe (ASO)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Infecție fungică Erupție pustulară		
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie	Trombocitopenie Valori crescute ale hemoglobinei		
Tulburări endocrine		Hipotiroidism	Hipertiroidism Gușă ¹		
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	Anorexie			
Tulburări psihice		Insomnie			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Neuropatie periferică ² Amețeli Disgeuzie ³	Accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu Tulburări de memorie ⁴	Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) ⁵	
Tulburări oculare		Tulburări de vedere ⁶	Lacrimație crescută		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij Tinitus	Congestie la nivelul urechii		
Tulburări cardiace		Infarct miocardic (acut) / ischemie ⁷ Angină pectorală Tahicardie ⁸	Edem pulmonar Insuficiență coronariană Interval QT prelungit pe electrocardiogramă		

Pe aparate, sisteme, organe (ASO)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Hemoragie ⁹ Tromboembolism arterial ¹⁰ Tromboembolism venos ¹¹ Hipertensiune arterială severă persistentă ¹² Eritem facial ¹³			Anevrisme și disecții arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee ¹⁴ Disfonie Tuse	Epistaxis Rinoree Congestie nazală			
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale ¹⁵ Greață Diaree Stomatită ¹⁶	Pancreatită ¹⁷ Disfagie ¹⁸ Vărsături Boală de reflux gastroesofagian Distensie abdominală Glosită ¹⁹ Gingivită ²⁰ Dispepsie Constipație Gură uscată Flatulență	Ulcer duodenal		
Tulburări hepatobiliare		Valori serice crescute ale ALT / Valori serice crescute ale AST ₂₁ Concentrație plasmatică crescută a gama-glutamiltransferazei Concentrație plasmatică crescută a fosfatazei alcaline			

Pe aparate, sisteme, organe (ASO)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară / Reacții cutanate la nivelul picioarelor și mâinilor	Exfoliere a pielii Eritem ²² Prurit ²³ Alopecie Erupție ²⁴ Acnee ²⁵ Piele uscată	Urticarie Dermatită ²⁶ Hiperhidroză Xerodermie		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri la nivelul spatelui	Artralgie Mialgie Dureri toracice musculo-scheletice	Slăbiciune musculară		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie Creatininemie crescută			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Dureri ²⁷ Astenie Fatigabilitate	Dureri toracice ²⁸ Frisoane ²⁹ Febră Edem periferic	Inflamație a mucoaselor		
Investigații diagnostice	Scădere în greutate	Amilazemie crescută Concentrație plasmatică crescută a lipazei Valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană			

Reacțiile adverse din studiile clinice sunt prezentate în funcție de frecvență pentru toate evenimentele adverse de cauzalitate.

Următorii termeni au fost combinați:

- 1 Gușa se referă la gușa și gușa nodulară toxică
- 2 Neuropatia periferică se referă la hiperestezie, hipoestezie, mono-neuropatie, neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică și parestezie
- 3 Disgeuzia se referă la ageuzie, disgeuzie și hipogeuzie
- 4 Tulburările de memorie se referă la amnezie și tulburări de memorie
- 5 SEPR nu a fost observat la pacienții tratați cu tivozanib în cele cinci studii cu monoterapie pentru carcinom renal. Un pacient a avut SEPR grad 4 și hipertensiune arterială în Studiul AV-951-09-901.
- 6 Tulburările de vedere includ acuitate vizuală redusă, vedere încețoșată și tulburări de vedere
- 7 Infarctul miocardic (acut)/ ischemia se referă la infarct miocardic acut, ischemie și infarct miocardic
- 8 Tahicardia se referă la tahicardie sinuzală, tahicardie supraventriculară, tahicardie și tahicardie paroxistică
- 9 Hemoragia se referă la hemoragie suprarenală, hemoragie anală, hemoragie uterină, hemoragie în ulcerul duodenal, sângerare gingivală, hematemeză, hemoptizie, anemie hemoragică, gastrită erozivă hemoragică, accident vascular cerebral hemoragic, hemoragie bucală, hemoragie pulmonară și hemoragie a tractului respirator
- 10 Tromboembolismul arterial se referă la infarct miocardic acut, tromboză arterială, tromboză a arterei iliace, accident vascular cerebral ischemic, infarct miocardic și accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu
- 11 Tromboembolismul venos se referă la tromboză venoasă profundă, embolie venoasă și embolie pulmonară
- 12 Hipertensiunea arterială severă persistentă se referă la criza hipertensivă
- 13 Eritemul facial se referă la înroșirea feței și bufeuri
- 14 Dispneea se referă la dispnee și dispnee de efort
- 15 Durerile abdominale se referă la disconfort abdominal, dureri abdominale, dureri abdominale inferioare, dureri abdominale superioare și rigiditate abdominală
- 16 Stomatita se referă la disconfort oral, tulburări la nivelul cavității bucale și stomatită
- 17 Pancreatita se referă la pancreatită și pancreatită acută

18	Disfagia se referă la disfagie, odinofagie și dureri orofaringiene
19	Glosita se referă la glosită și glosodinie
20	Gingivita se referă la sângerare gingivală, afecțiuni gingivale, durere gingivală și gingivită
21	Valori serice crescute ale ALT / Valori serice crescute ale AST include valori serice crescute ale ALT și valori serice crescute ale AST
22	Eritemul se referă la eritem, eritem generalizat și eritem palmar
23	Pruritul se referă la prurit generalizat și prurit
24	Eruptia se referă la erupție, erupție eritematoasă, erupție generalizată, erupție maculo-papulară, erupție papulară și erupție pruriginoasă
25	Acneea se referă la acnee și dermatită acneiformă
26	Dermatita se referă la dermatită și dermatită buloasă
27	Durerile se referă la dureri osoase, dureri paraneoplazice, dureri în flanc, dureri în zona inghinală, dureri la nivelul cavității bucale, dureri ale extremităților și dureri tumorale
28	Durerile toracice se referă la dureri în piept și dureri toracice non-cardiace
29	Frisoanele se referă la frisoane și hipotermie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost raportată ca reacție adversă la 47,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial; la 23,0% hipertensiunea arterială a fost \geq grad CTC 3. Hipertensiunea arterială severă persistentă („criză hipertensivă”) a fost raportată ca reacție adversă la 1,0% dintre pacienți, iar hipertensiunea arterială severă grad CTC 3 sau mai mare a fost raportată la 0,9% dintre pacienți. Un pacient a murit în urma hipertensiunii arteriale necontrolate, într-un caz de supradozaj suspectat.

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

SEPR (cunoscut și ca sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR)) a fost confirmat la un pacient nedagnosticat cu carcinom renal după aproximativ 8 săptămâni de tratament cu tivozanib. SEPR este o tulburare neurologică ce se poate manifesta prin cefalee, convulsii, letargie, confuzie, orbire și alte tulburări de vedere și neurologice. Poate să apară și hipertensiune arterială ușoară până la severă (vezi pct. 4.4).

Tromboembolism venos

A fost raportat embolism pulmonar la pacienți (0,7%) cărora li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial în cele cinci studii de monoterapie pentru indicația de carcinom renal, majoritatea de grad $CTC \geq 3$ (vezi pct. 4.4). De asemenea, a fost raportată tromboză venoasă profundă, la doi pacienți (0,3%), iar la un pacient (0,1%) căruia i s-a administrat tivozanib ca tratament inițial tromboza venoasă profundă a fost de grad $CTC \geq 3$.

Evenimente tromboembolice arteriale

Reacțiile adverse tromboembolice arteriale la pacienții cărora li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial au fost accident vascular cerebral ischemic (1,0%), infarct miocardic (0,7%), accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu (0,7%) și infarct miocardic acut (0,4%), majoritatea fiind de cel puțin gradul CTC 3, plus tromboză a arterei iliace (0,1%). Nu au existat decese determinate de reacțiile adverse tromboembolice arteriale la pacienții cărora li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial, dar un infarct miocardic apărut la un pacient căruia i s-a administrat tivozanib ca tratament de a doua linie a avut rezultat letal.

Insuficiență cardiacă

A fost raportat edem pulmonar la doi pacienți (0,3%) cărora li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial în cele cinci studii de monoterapie pentru indicația de carcinom renal. Ambele evenimente au fost de grad CTC 3 (vezi pct. 4.4).

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT a fost raportată la doi pacienți (grad CTC 2 și 3) în studiul privind siguranța cardiacă a tivozanibului, niciuna dintre reacții nu a fost considerată gravă (vezi pct. 4.4 și pct. 5.1).

Hipotiroidism

Hipotiroidismul a fost raportat ca o reacție adversă la 5,6% dintre pacienți în timpul tratamentului inițial și a fost de grad CTC 2 sau mai mic în toate cazurile. Hipotiroidismul a fost raportat ca reacție adversă gravă la un pacient.

Hemoragie

Reacții adverse de hemoragie au fost raportate în cadrul studiilor de monoterapie în timpul tratamentului inițial (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Doi pacienți au utilizat doze excesive de tivozanib în timpul studiilor de monoterapie. Un pacient cu antecedente de hipertensiune arterială a prezentat hipertensiune arterială necontrolată agravată, cu evoluție letală după administrarea a 3 doze de 1340 micrograme de tivozanib într-o zi (în total 4020 micrograme). Al doilea pacient a utilizat 2 doze de 1340 micrograme de tivozanib într-o zi (în total 2680 micrograme) și nu a avut nicio reacție adversă.

Tensiunea arterială trebuie să fie controlată cu atenție înainte de inițierea tratamentului cu tivozanib, iar în timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați pentru hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4).

În cazuri de supradozaj suspectat, administrarea de tivozanib trebuie oprită permanent, iar pacientul trebuie monitorizat pentru hipertensiune arterială și tratat, dacă este necesar, cu medicamente anti-hipertensive.

Nu există tratament sau antidot specific pentru supradozajul cu tivozanib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EK03

Mecanism de acțiune

Tivozanib blochează în mod potent și selectiv toți cei 3 receptori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGFR) și s-a dovedit că blochează diverse răspunsuri biochimice și biologice induse de VEGF *in vitro*, inclusiv fosforilarea - indusă de ligandul VEGF - celor 3 VEGFR de tip 1, 2 și 3 precum și proliferarea celulelor endoteliale umane. Următoarea cea mai puternic inhibată kinază este c-kit, care este de 8 ori mai puțin sensibilă la inhibarea determinată de tivozanib, în comparație cu VEGFR tip 1, 2 și 3. VEGF este un factor mitogen potent, care joacă un rol principal în angiogeneza și permeabilitatea vasculară a țesuturilor tumorale. Prin blocarea activării VEGFR indusă de VEGF, tivozanibul inhibă angiogeneza și permeabilitatea vasculară în țesuturile tumorale, determinând inhibarea creșterii tumorilor *in vivo*.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tivozanibului în tratarea carcinomului renal (CR) în stadiul avansat a fost studiată în următorul studiu clinic randomizat.

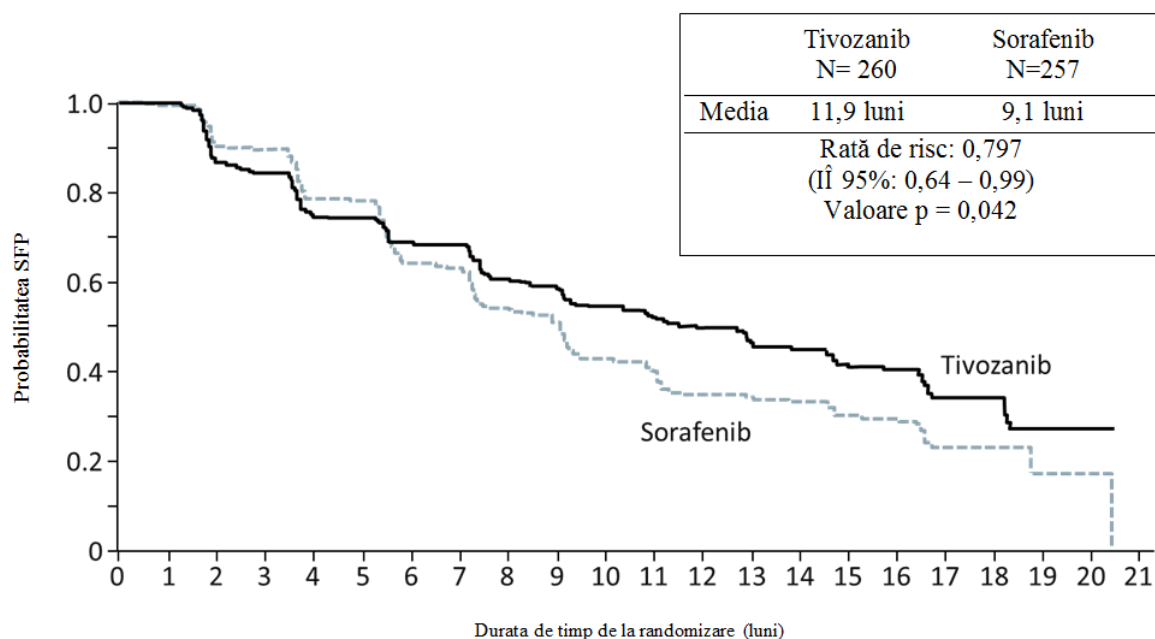
Studiul AV-951-09-301

Acest studiu clinic controlat a fost un studiu de fază 3, multicentric, deschis, internațional, randomizat, ce a comparat tivozanibul cu sorafenibul la pacienții cu CR în stadiul avansat. Un număr total de 517 (cinci sute șaptesprezece) pacienți cu CR cu celule clare recurent sau metastazat au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra fie tivozanib 1340 micrograme o dată pe zi într-o schemă de 3 săptămâni de tratament urmate de 1 săptămână fără terapie (schema 3/1), fie sorafenib 400 mg de două ori pe zi. Studiul a inclus doar pacienți la care s-a efectuat nefrectomie anterioară și care nu au utilizat niciun tratament anterior sau nu mai mult de o terapie sistemică anterioară în stadiul metastatic (imunoterapie/chimioterapie); nu s-a permis tratament anterior cu VEGF sau terapie anterioară țintită cu rapamicină (mTOR). Pentru pacienții din grupul de tratament cu sorafenib, trecerea în grupul de tratament cu tivozanib a fost permisă în baza progresiei determinată conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST), conform protocolului unui studiu de extensie separat. Criteriul final principal de evaluare a studiului a fost supraviețuirea fără progresie (SFP) pe baza evaluării radiologice independente efectuate în regim orb; criteriul final secundar a inclus supraviețuirea globală (SG) și rata globală de răspuns (RGR) pe baza evaluării radiologice independente.

Populația în intenție de tratament (ITT) a inclus 517 pacienți, 260 randomizați în grupul de tratament cu tivozanib și 257 randomizați în grupul de tratament cu sorafenib. Caracteristicile demografice de bază și bolile preexistente au fost, în general, bine echilibrate între grupurile de tratament cu tivozanib și sorafenib în ceea ce privește vârsta (vârsta medie 58,2 ani vs. 58,4 ani), sexul (bărbați 71,2% vs. 73,5%), rasa (caucaziană 95,8% vs. 96,9%), regiune geografică (Europa Centrală/Estică 88,1% vs. 88,7%) și tratament anterior pentru CR metastazat (netratați anterior 69,6% vs. 70,8%). La 30% dintre pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament, terapia predominantă a fost interferon-alfa, ca monoterapie, utilizată la 75 pacienți din grupul de tratament cu tivozanib și la 62 pacienți din grupul de tratament cu sorafenib.

Tivozanib a prezentat o îmbunătățire statistică semnificativă a SFP sau RGR față de sorafenib, pe baza evaluării radiologice independente (Tabel 2 și Figura 1).

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuire fără progresie, evaluare radiologică independentă (Populație cu ITT)



Tabel 2: Analiza eficacității pe baza evaluării radiologice independente (Populație în ITT)

	Tivozanib		Sorafenib		Rata de risc (Î 95%)	Valoarea P (Testul log-rank)
Supraviețuire fără progresie [mediană, luni (Î 95%)], populație în ITT	N=260	11,9 (9,3; 14,7)	N=257	9,1 (7,3; 9,5)	0,797 (0,639; 0,993) ^a	0,042 ^b
Rata globală de răspuns (Î 95%), populație cu ITT	N=260	33,1% (27,4; 39,2)	N=257	23,3% (18,3; 29,0)		0,014 ^c
Supraviețuire fără progresie, subgrupă fără tratament anterior pentru CR metastazat [mediană, luni (Î 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
Supraviețuire fără progresie, subgrupă cu un singur tratament anterior pentru boala metastazată [mediană, luni (Î 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 Rata de risc pentru grupul de tratament cu tivozanib vs. grupul de tratament cu sorafenib, pe baza modelului riscului relativ stratificat Cox. Factorii de stratificare reprezintă numărul de tratamente anterioare (0 sau 1) și numărul de arii/organe în care au apărut metastaze (1 sau ≥ 2). Pe baza riscului relativ, o rată de risc mai mică de 1 indică o reducere a ratei de risc în favoarea tivozanibului;

^b valoarea p pe baza testului log-rank stratificat. Factorii de stratificare reprezintă numărul de tratamente anterioare (0 sau 1) și numărul de arii/organe în care au apărut metastaze (1 sau ≥ 2);

^c valoarea p pe baza testului Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificat. Factorii de stratificare reprezintă numărul de tratamente anterioare (0 sau 1) și numărul arii/organe în care au apărut metastaze (1 sau ≥ 2);

^d Rata de risc pentru grupul de tratament cu tivozanib vs. grupul de tratament cu sorafenib, pe subgrupe de analiză, pe baza modelului riscului relativ nestratificat Cox. Pe baza riscului relativ, o rată de risc mai mică de 1 indică o reducere a ratei de risc în favoarea tivozanibului;

^e valoarea p pentru subgrupa de analiză pe baza testului log-rank nestratificat.

SG a fost un criteriul final secundar în studiul pivot și analiza ce include date de la toți pacienții randomizați, inclusiv cei care au prezentat progresie a bolii în cursul tratamentului cu sorafenib și au trecut în grupul cu administrare de tivozanib, ca parte a studiului extins. La populația în ITT, a existat o mică diferență numerică între cele două grupuri în ceea ce privește supraviețuirea globală. Mediana SG a fost de 28,2 luni (ÎI 95% 22,5; 33,0) în grupul de tratament cu tivozanib, comparativ cu 30,8 luni (ÎI 95% 28,4; 33,3) în grupul de tratament cu sorafenib (RR=1,147, p=0,276).

Vârstnici

Într-un studiu clinic controlat (AV-951-09-301), în care 25% dintre pacienții cărora li s-a administrat tivozanib aveau vârsta ≥ 65 ani, nu s-au observat diferențe generale în ceea ce privește eficacitatea între pacienții vârstnici și pacienții mai tineri (vezi pct. 4.2).

În cadrul studiilor pentru indicația de carcinom renal, anumite reacții adverse au apărut mai frecvent la persoanele vârstnice (vezi pct. 4.4).

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu privind siguranța cardiacă efectuat la 50 pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, tratați cu doza de tivozanib 1340 micrograme zilnic, timp de 21 zile, modificarea medie față de valoarea inițială a intervalului QTcF a fost de 6,8 ms în ziua 21 de tratament. Modificarea maximă a intervalului QTcF față de valoarea inițială a fost de 9,3 ms (ÎI 90%): 5, 13,6 și a apărut la 2,5 ore după administrarea dozei din Ziua 21. Media tendinței de modificare în toate zilele în care s-au efectuat măsurători și la toate momentele de evaluare a fost de 2,2 ms. Nici un subiect nu a avut o modificare nou înregistrată > 500 ms a intervalului QTcF; 2 pacienți (4%) au avut valori ale modificării intervalului QTcF > 480 ms. Un subiect (2%) a prezentat o modificare > 60 ms față de valoarea inițială a intervalului QTcF și 6 subiecți (12%) au prezentat o modificare cuprinsă între 30 ms și 60 ms față de valoarea inițială (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tivozanib la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul renal în stadiu avansat (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală de tivozanib, concentrațiile plasmatice maxime se ating după aproximativ 2 până la 24 ore. După administrarea unei doze unice de 1340 micrograme, valoarea medie a C_{max} a fost de 10,2 până la 25,2 ng/ml în cazul studiilor efectuate la voluntari sănătoși și pacienți. La voluntarii sănătoși, după administrarea unei doze unice de tivozanib de 1340 micrograme, ASC_{0-inf} cu a fost de 1950 ng·ora/ml până la 2.491 ng·ora/ml. După administrarea o dată pe zi a dozei de 1340 micrograme tivozanib, timp de 21 sau 28 zile, la pacienții cu CR, C_{max} a fost de 67,5 până la 94,3 ng/ml și ASC_{0-24} a fost de 1180 ng·ora/ml până la 1,641 ng·ora/ml. Expunerea este proporțională cu doza în intervalul de doze cuprins între 890 și 1340 micrograme și dependentă de doză în intervalul mai larg de doze cuprinse între 450 mg și 1790 micrograme. Acumularea la starea de echilibru este de aproximativ 6-7 ori mai mare față de expunerea observată în cazul administrării unei doze unice. Clearance-ul este similar în cazul administrării unei doze unice și de doze repetate, ceea ce indică faptul că nu există schimbări în funcție de timp în ceea ce privește farmacocinetica.

Atunci când tivozanibul a fost evaluat într-un studiu privind efectul alimentelor la subiecți sănătoși, o masă bogată în grăsimi a scăzut concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) cu 23,4%, comparativ cu starea de repaus alimentar. Nu a existat niciun efect al alimentelor asupra expunerii globale (ASC). Pe baza acestor date, tivozanibul poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuire

Studiile *in vitro* privind legarea de proteine au dovedit că tivozanibul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de $> 99\%$. Nu a fost observată dependența legării de proteinele plasmatice în funcție de concentrația plasmatică a tivozanib în intervalul de 0,1 până la 5 $\mu\text{mol/l}$. Albumina este componenta principală de legare a tivozanibului în plasma umană. Studiile *in vitro* au arătat că tivozanibul nu este

nici substrat și nici inhibitor al pompei de eflux polimedamentos, P-glicoproteină. Studiile *in vitro* sugerează că tivozanibul este un inhibitor al BCRP intestinale.

Metabolizare

Studiile de metabolizare efectuate *in vitro* au arătat că CYP3A4 și CYP1A1 sunt capabile să metabolizeze tivozanibul. Tivozanibul nemodificat este forma principală circulantă a moleculei și nu s-au detectat metaboliți majori în ser, la o expunere egală sau mai mare de 10% din expunerea totală la radioactivitate. Întrucât CYP1A1 este exprimat în principal în țesuturile extrahepatice, cum ar fi plămânul și intestinul, s-a considerat puțin probabil ca această izoenzimă să fie implicată extensiv în metabolizarea hepatică.

Studiile *in vitro* au arătat că metaboliții de tivozanib pot prezenta metabolizare mediată de UGT prin căile UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 și UGT1A10. N-glucuronoconjugarea directă a tivozanibului a fost o cale minoră de metabolizare *in vitro*.

Eliminare

După administrarea de doze repetate de tivozanib la pacienții cu CR timp de 21 zile, urmat de o perioadă de 7 zile fără administrare de tivozanib, C_{min} a tivozanib este de aproximativ 16,0 până la 30,9 ng/ml.

În studiile care au evaluat faza de eliminare terminală, tivozanibul a avut o medie $t_{1/2}$ de 4,5 - 5,1 zile. După administrarea orală a unei doze unice de tivozanib [^{14}C], aproximativ 79% din radioactivitate s-a regăsit în materiile fecale și aproximativ 12% s-a regăsit în urină, sub formă de metaboliți. Nu s-a regăsit tivozanib nemodificat în urină, ceea ce a indicat că tivozanibul nu prezintă excreție renală. Tivozanibul [^{14}C] a fost forma predominantă asociată cu medicamentul în materiile fecale. În materiile fecale nu s-au detectat metaboliți care să conțină tivozanib [^{14}C] în procent mai mare de 10% din doza administrată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex și rasă

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, nu s-au observat efecte clinice relevante dependente de vârstă, sex sau rasă asupra farmacocineticii tivozanibului.

Insuficiență hepatică

Rezultatele dintr-un studiu cu doză unică pentru evaluarea farmacocineticii, siguranței și tolerabilității tivozanibului la subiecți cu insuficiență hepatică arată că, pe întreaga perioadă de eliminare, tivozanibul a fost eliminat mai lent la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau severă (clasa Child-Pugh C). Expunerea la tivozanib a fost crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă (media $ASC_{0-\infty}$ de 4,0 ori) și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (media $ASC_{0-\infty}$ de 2,6 ori). Nu a fost observată o creștere semnificativă a expunerii la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) (media $ASC_{0-\infty}$ de 1,2 ori). Tivozanibul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, iar doza trebuie redusă la o capsulă de 1340 micrograme o dată la două zile. Tivozanibul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Insuficiență renală

Studiile clinice cu tivozanib au fost efectuate la pacienții cu CR cu concentrație a creatininei serice \leq de 2 ori limita superioară a valorii normale, inclusiv la cei la care s-a efectuat anterior o nefrectomie. Cu toate că nu este cunoscut impactul unei insuficiențe a funcției renale nou apărute asupra dispoziției globale a tivozanibului, un studiu clinic a arătat că nu este excretat tivozanib nemodificat în urină, ceea ce indică faptul că tivozanibul nu prezintă excreție renală. Conform analizei farmacocinetice a populației, nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Experiența utilizării tivozanibului la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată și se recomandă prudență.

Studiile in vitro cu privire la CYP și UGT

Studiile *in vitro* cu tivozanib indică faptul că acesta nu este un inductor al izoenzimelor CYP. Studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani și hepatocite pentru evaluarea activității CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4 au sugerat că tivozanibul este un inhibitor slab al CYP2B6 și CYP2C8. Pe baza CI_{50} *in vitro* și C_{max} nelegat *in vivo*, este puțin probabil ca tivozanibul să interacționeze, într-un mod relevant clinic, cu substanțe active care sunt metabolizate prin aceste căi enzimatice.

Studiile efectuate *in vitro* au arătat că tivozanibul nu este un inhibitor potent al activităților metabolice care implică UGT (UDP-glucuronoziltransferază) și că sunt puțin probabile interacțiunile medicament-medicament relevante din punct de vedere clinic cu medicamente metabolizate prin aceste căi.

Studii in vitro cu privire la transportori

Studiile *in vitro* au arătat că tivozanibul nu este nici substrat și nici inhibitor al proteinelor transportoare MDR1 (gp-P), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 și BSEP. Mai mult, tivozanibul nu a fost un inhibitor *in vitro* al OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 și MATE2-K sau un substrat al MRP2 și BCRP. Tivozanib inhibă proteina transportoare BCRP *in vitro*, la concentrații plasmatice care pot restrânge efectul asupra activității BCRP intestinale *in vivo*.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

În studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate la șobolani au fost observate anomalități la incisivii în creștere (dinți subțiri fragili, malocluzie) la doze de aproximativ 2 ori mai mari decât doza echivalentă calculată pentru om și hipertrofie a plăcii de creștere la doze de aproximativ 0,7 până la 7 ori mai mari decât doza echivalentă calculată pentru om. S-a dovedit că tivozanibul provoacă hipertrofia plăcii de creștere, absența corpului luteal activ și lipsa de maturizare a foliculilor la maimuțele cynomolgus la doze care au produs expuneri echivalente celor observate la doza clinică recomandată.

Toxicitate asupra funcției de reproducere, mutagenză, probleme de fertilitate

Tivozanibul poate afecta fertilitatea la om. În studiile nonclinice de evaluare a parametrilor de împerechere și de fertilitate efectuate la șobolani masculi, doze de > 2 ori mai mari decât doza clinică recomandată au dus la creșterea epididimului și greutateii testiculelor, asociate cu infertilitate. Au fost observate greutăți mai mari ale testiculelor la o doză de 7 ori mai mare decât doza clinică recomandată. La șobolani femele, a fost observată o creștere a numărului de feteși ne-viabili la o doză de 0,7 ori mai mare decât doza clinică recomandată, în timp ce dozele de ≥ 2 ori mai mari decât doza clinică recomandată au determinat infertilitate.

Tivozanib s-a dovedit a fi teratogen, embriotoxic și fetotoxic la femelele de șobolan gestante la doze de 5 ori mai mici decât doza clinică recomandată (pe baza unui om de 60 kg). Studiile la femelele de iepure gestante nu au arătat niciun efect asupra sănătății materne sau asupra dezvoltării embriofetale la doze de aproximativ 0,6 ori mai mari decât expunerea la om la doza recomandată.

Carcinogenitate

Nu au fost realizate studii care să evalueze carcinogenitatea tivozanibului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fotivda 890 micrograme capsule

Conținut capsulă

Manitol

Stearat de magneziu

Capsulă

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Indigotină (E132)

Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de inscripționare (galbenă)

Șelac

Propilenglicol

Soluție de amoniac concentrată

Dioxid de titan (E171)

Tartrazină (E102)

Cerneală de inscripționare (albastră)

Șelac

Propilenglicol

Soluție de amoniac concentrată

Indigotină (E132)

Fotivda 1340 micrograme capsule

Conținut capsulă

Manitol

Stearat de magneziu

Capsulă

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de inscripționare (albastră)

Șelac

Propilenglicol

Soluție de amoniac concentrată

Indigotină (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb din PEÎD cu sistem de închidere securizat pentru copii, ce conține 21 capsule.
Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fotivda 890 micrograme capsule
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 micrograme capsule
EU/1/17/1215/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24/08/2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15/07/2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

07/2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.