

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fotivda 890 mikrogramm kemény kapszula
Fotivda 1340 mikrogramm kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Fotivda 890 mikrogramm kemény kapszula

890 mikrogramm tivozanibnak megfelelő tivozanib-hidroklorid-monohidrát kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok

A jelölő festék, amit a kapszula megjelölésére használnak, nyomokban tartalmaz tartrazint (E102) (a teljes sárga jelölő festék 8-12%-a) (lásd 4.4 pont).

Fotivda 1340 mikrogramm kemény kapszula

1340 mikrogramm tivozanibnak megfelelő tivozanib-hidroklorid-monohidrát kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Fotivda 890 mikrogramm kemény kapszula

Kemény kapszula átlátszatlan sötétkék színű felső résszel és átlátszatlan világossárga alsó résszel, a felső részen sárga tintával nyomtatott „TIVZ” jelzéssel, az alsó részen sötétkék tintával nyomtatott „LD” jelzéssel.

Fotivda 1340 mikrogramm kemény kapszula

Kemény kapszula átlátszatlan világossárga színű felső résszel és átlátszatlan világossárga alsó résszel, a felső részen sötétkék tintával nyomtatott „TIVZ” jelzéssel, az alsó részen sötétkék tintával nyomtatott „SD” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Fotivda előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő (renal cell carcinoma, RCC) felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott, valamint az előrehaladott RCC korábbi citokin-terápiája után, a betegség progresszióját követően olyan felnőtt betegek részére, akik még nem kaptak VEGFR- és mTOR-jelút-gátlókat.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Fotivda-kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvosnak kell felügyelnie.

Adagolás

A tivozanib javasolt adagja naponta egyszer 1340 mikrogramm, 21 napon keresztül, amelyet 7 napos szünet követ, a teljes 4 hetes kezelési ciklus kitöltésére.

Ezt a kezelési rendet a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kell folytatni.

Napi egy adagnál többet tilos bevenni a Fotivdából.

Adagolás módosítása

A nemkívánatos hatások fellépte szükségessé teheti a tivozanib-kezelés átmeneti megszakítását és/vagy az adag csökkentését (lásd 4.4 pont). A pivotális vizsgálatban a 3. fokozatú eseményeknél az adagot csökkentették, a 4. fokozatú eseményeknél megszakították a kezelést.

Az adag csökkentésének szükségessége esetén a tivozanib adagját napi egyszeri 890 mikrogrammra lehet csökkenteni a szokásos 21 napos kezelési rend mellett, amelyet 7 nap kihagyás követ.

Kihagyott adag

Kihagyott adag esetén tilos helyettesítő adagot bevenni az elfelejtett adag pótlására. A következő adagot a következő tervezett időpontban kell bevenni.

Hányás esetén nem kell helyettesítő adagot bevenni. A következő adagot a következő tervezett időpontban kell bevenni.

Különleges betegpopulációk

Gyermekek és serdülők

A tivozanib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A tivozanibnak gyermekeknél és serdülőknél az előrehaladott vesesejtes carcinomában nincs releváns alkalmazása.

Idősek

Nincs szükség adagmódosításra 65 éves vagy idősebb betegek esetén (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Nincs szükség az adag módosítására enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a korlátozott tapasztalat miatt elővigyázatosság szükséges, akárcsak a dialízissel kezelt betegeknél, mivel ebben a betegpopulációban nincs tapasztalat a tivozanibbal.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A máj működésének meghatározásához a tivozanibbal történő kezelés előtt és közben minden betegnél májfunkció-vizsgálatot kell végezni, beleértve a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT vagy ALT), a glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT vagy AST), a bilirubin és az alkalikus foszfatáz (ALP) értékek meghatározását.

A tivozanib alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az adag kizárólag másnaponta egy 1340 mikrogrammos tivozanib kapszula lehet, mivel náluk a napi 1340 mikrogrammos adag melletti megnövekedett expozícióval fokozott a mellékhatások veszélye (lásd 4.4 és 5.2 pont). Nincs szükség adagmódosításra enyhe májkárosodásban szenvedő betegek tivozanibbal való kezelése esetén. Enyhe és közepesen súlyos májkárosodás esetén a tivozanibot fokozott elővigyázatossággal, a tolerabilitás szoros monitorozása mellett kell alkalmazni.

Az alkalmazás módja

A Fotivda szájon át alkalmazandó.

A Fotivda étellel vagy anélkül függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). A kapszulákat egészben kell lenyelni, egy pohár vízzel, és tilos felnyitni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményekkel való együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hypertonia

A tivozanib-kezelés klinikai vizsgálataiban előfordult hypertonia (beleértve a tartósan fennálló súlyos hypertoniát is) (lásd 4.8 pont). Körülbelül a betegek egyharmadánál a kezelés első két hónapjában hypertonia alakult ki. A tivozanibbal történő kezelés elkezdése előtt a vérnyomást be kell állítani. A kezelés alatt a betegeket hypertonia kialakulása kockázata miatt monitorozni kell, és szükség esetén vérnyomáscsökkentő terápiával kell kezelni a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően. A vérnyomáscsökkentő terápia ellenére tartósan fennálló hypertonia esetén – a klinikai megítélés alapján – vagy csökkenteni kell a tivozanib adagját, vagy meg kell szakítani a terápiát és kisebb adaggal újratekinteni, amikor a vérnyomás már kontrollált (lásd 4.2 pont). Tartósan fennálló súlyos hypertonia, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (lásd később) vagy egyéb hypertoniával kapcsolatos komplikációk esetén megfontolandó a kezelés leállítása. A vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedő betegeket a tivozanib-kezelés megszakítása vagy leállítása után is monitorozni kell a hypotonia kialakulásának kockázata miatt.

Artériás thromboemboliás események

A tivozanib-kezelés klinikai vizsgálataiban előfordultak artériás thromboemboliás események (arterial thromboembolic event, ATE) (lásd 4.8 pont). Az ATE kockázati tényezői a rosszindulatú betegségek, a 65 év feletti életkor, a hypertonia, a diabetes mellitus, a dohányzás, hypercholesterinaemia és a korábbi thromboemboliás betegség. A tivozanib hatását nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél ATE fordult elő a klinikai vizsgálat megkezdése előtti 6 hónapban. A tivozanibot körültekintéssel kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél fennáll az ATE kockázata, vagy akik kórtörténetében szerepelt ilyen esemény (például myocardialis infarctus, stroke).

Vénás thromboemboliás események

A tivozanibbal végzett klinikai vizsgálatokban vénás thromboemboliás eseményeket (thromboembolic event, VTE) jelentettek, beleértve a pulmonalis emboliát és a mélyvénás thrombosiszt (lásd 4.8 pont). A VTE kockázati tényezői közé tartoznak a jelentősebb sebészeti beavatkozások, a többszörös trauma, a korábbi VTE, az előrehaladott életkor, az obezitás, a szív- vagy légzési elégtelenség és a tartós immobilitás. A tivozanib hatását nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél előfordult VTE a klinikai vizsgálat megkezdése előtti 6 hónapban. A kezeléssel való döntést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a VTE kialakulásának kockázata, a betegek egyéni előny-kockázat arányának értékelése alapján kell meghozni.

Szívelégtelenség

Az RCC kezelésére monoterápiában alkalmazott tivozanibbal végzett klinikai vizsgálatokban beszámoltak szívelégtelenségről (lásd 4.8 pont). A szívelégtelenségre utaló jeleket és tüneteket rendszeres időközönként monitorozni kell a tivozanibbal végzett kezelés alatt. A szívelégtelenséggel járó esemény kezelése a tivozanib-terápia ideiglenes megszakítását vagy a terápia tartós felfüggesztését és/vagy az adag csökkentését teheti szükségessé, ezenkívül a szívelégtelenség lehetséges mögöttes okainak, pl. hypertóniának a kezelését.

Vérzés

A tivozanibbal végzett klinikai vizsgálatokban beszámoltak haemorrhagiás eseményekről (lásd 4.8 pont). A tivozanibot körültekintéssel kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében vérzés szerepelt, vagy akik a vérzés kockázatának vannak kitéve. Amennyiben a vérzés orvosi beavatkozást igényel, a tivozanibbal történő kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni.

Proteinuria

A tivozanibbal végzett klinikai vizsgálatokban beszámoltak proteinuriáról (lásd 4.8 pont). A kezelés megkezdése előtt és időszakosan a kezelés alatt is javallott a proteinuria monitorozása. Azoknál a betegeknél, akiknél 2. fokozatú (> 1,0–3,4 g/24 óra) vagy 3. fokozatú (≥ 3,5 g/24 óra) proteinuria

alakul ki (az Amerikai Egyesült Államok Országos Rákkutató Intézete (NCI) által a nemkívánatos események meghatározásáról elfogadott terminológia szerint – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTC-AE]), csökkenteni kell az adagot vagy ideiglenesen meg kell szakítani a kezelést. Amennyiben a betegnél 4. fokozatú proteinuria alakul ki (nephrosis szindróma), a tivozanib-kezelést le kell állítani. A proteinuria kockázati tényezője többek között a magas vérnyomás.

Hepatotoxicitás

A tivozanibbal végzett klinikai vizsgálatokban beszámoltak GPT- (ALT), GOT- (AST) és bilirubinszint-emelkedésről (lásd 4.8 pont). Az GOT- és a GPT-szint-emelkedést az esetek többségében nem kísérte a bilirubinszint egyidejű emelkedése. A lehetséges hepatotoxicitás kockázata miatt a tivozanib-kezelés megkezdése előtt és időszakosan a kezelés alatt is monitorozni kell a GOT-, a GPT-, a bilirubin- és az ALP-szintet (lásd 4.2 pont).

A tivozanib alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

A klinikai vizsgálatok során a tivozanibbal történt kezelést követően egy PRES eset előfordulását erősítették meg (lásd 4.8 pont). A PRES neurológiai betegség, amely fejfájással, görcsrohammal, levertséggel, zavartsággal, vaksággal, illetve egyéb vizuális vagy neurológiai zavarokkal jelentkezhet. Enyhe vagy súlyos hypertonia is felléphet. MR-vizsgálat szükséges a PRES diagnózisának megerősítésére. A tivozanib-kezelést meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél a PRES-re utaló jelek vagy tünetek megjelennek. A tivozanib-terápia újrakezdésének biztonságossága nem ismert azoknál a betegeknél, akiknél korábban megjelent a PRES, ezért ezeknél a betegeknél tivozanib-terápiát csak fokozott elővigyázatossággal szabad alkalmazni.

Kéz-láb bőrreakció

A tivozanibbal végzett klinikai vizsgálatokban jelentettek kéz-láb bőrreakciót (palmaris-plantaris erythrodysesthesia). Az öt vesesejtes carcinoma monoterápiás vizsgálatban a legtöbb esemény az 1. vagy 2. fokozatú CTC volt (≥ 3 . fokozatú CTC-t kevesebb mint a tivozanibbal kezelt betegek 2%-ánál figyeltek meg), és súlyos esemény nem fordult elő (lásd 4.8 pont). A kéz-láb bőrreakciót tapasztaló betegek kezeléséhez tartozhat a topikális terápia a tünetek enyhítésére, fontolóra véve a kezelés ideiglenes megszakítását és/vagy az adag csökkentését, illetve súlyos vagy tartósan fennálló esetekben a kezelés tartós felfüggesztését.

QT-szakasz-megnyúlás

A tivozanibbal végzett klinikai vizsgálatokban beszámoltak QT/QTc-szakasz megnyúlásról (lásd 4.8 és 5.1 pont). A QT/QTc-szakasz megnyúlása a kamrai ritmuszavarok fokozott kockázatához vezethet. A tivozanib-kezelést körültekintően kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében szerepel QT-szakasz megnyúlás vagy más releváns szívbetegség, vagy olyan más gyógyszereket kapnak, amelyek ismertén növelik a QT-szakaszt. Javasolt az EKG kezdeti és periodikus monitorozása, továbbá az elektrolitok (pl. kalcium, magnézium, kálium) szintjének normál tartományon belül tartása.

Gastrointestinalis (GI) perforatio/fistula

Javasolt a GI perforatio vagy a fistula tüneteinek időről időre történő monitorozása a tivozanib-kezelés alatt, emellett javasolt a GI perforatio vagy fistula kockázatának kitett betegeknél a tivozanib elővigyázatos alkalmazása.

Sebgyógyulási szövődmények

Elővigyázatosságból javasolt a tivozanib-kezelés ideiglenes megszakítása a jelentős műtéti beavatkozáson áteső betegeknél. A tivozanib-terápia sebészeti beavatkozást követő folytatásáról a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélése alapján kell dönteni.

Hypothyreosis

A tivozanibbal végzett klinikai vizsgálatokban beszámoltak hypothyreosisról (lásd 4.8 pont). A tivozanibbal történő kezelés alatt megfigyelték, hogy a hypothyreosis bármikor jelentkezhet, akár a

kezelés megkezdésétől számított két hónapon belül is. A hypothyreosis előfordulásának kockázati tényezői közé tartoznak a kórtörténetben szereplő hypothyreosis és antithyreoid gyógyszerek alkalmazása. A tivozanib-kezelés megkezdése előtt és időről időre a kezelés alatt is monitorozni kell a pajzsmirigyműködést. A hypothyreosist a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Idősek

Dysphonia, hasmenés, fáradtság, testtömegcsökkenés, étvágycsökkenés és hypothyreosis sokkal gyakrabban fordult elő 65 év feletti betegeknél. Az egészségügyi szakembereknek tudniuk kell, hogy az idősebb betegek fokozottan veszélyeztetettek a mellékhatások szempontjából.

Tartrazin

A Fotivda 890 mikrogrammos kemény kapszula tartrazint (E102) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hypertóniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. A Fotivda -kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Ellenjavallt együttes alkalmazások

Közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények alkalmazása ellenjavallt. Amennyiben a beteg közönséges orbáncfűvet szed, ennek alkalmazását a tivozanib-kezelés megkezdése előtt le kell állítani. A közönséges orbáncfű indukáló hatása a közönséges orbáncfű-terápia leállítását követően még legalább 2 hétig fennállhat (lásd 4.3 pont).

Erős CYP3A4-induktorok

Egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálat során egy egyszeri 1340 mikrogrammos tivozanib-adag és egy erős CYP3A4-induktor együttes beadása steady-state állapotban (napi egyszeri 600 mg rifampin) 121-ről 54 órára csökkentette a tivozanib átlagos felezési idejét, amihez az egyszeri adag $AUC_{0-\infty}$ 48%-os csökkentése járult hozzá a rifampin nélküli $AUC_{0-\infty}$ -hoz viszonyítva. A C_{max} - és az AUC_{0-24hr} -értékek átlaga nem változott jelentősen (8%-os növekedés, illetve 6%-os csökkenés). Az erős CYP3A4-induktorok klinikai hatásait az ismételt napi tivozanib-adagolásra nem vizsgálták, de a steady-state állapot elérésének átlagos ideje és a tivozanib steady-state szérumkoncentrációjának átlagos fennállási időtartama potenciálisan csökkenhet, a felezési idő csökkenése miatt. A tivozanib erős CYP3A4-induktorokkal való együttes adásakor, amennyiben erre sor kerül, elővigyázatosság javasolt.

A mérsékelt CYP3A4-induktoroknak várhatóan nincs klinikailag releváns hatása a tivozanib expozícióra.

CYP3A4-gátlók

Egy egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálat során a tivozanib és egy potens CYP3A4-gátló, a ketokonazol (400 mg naponta egyszer) együttes adása nem befolyásolta a tivozanib szérumkoncentrációit (C_{max} és AUC); ezért a tivozanib expozíciót valószínűsíthetően nem módosítják a CYP3A4-gátlók.

Gyógyszerek, amelyek esetében a BCRP korlátozza a belekben történő felszívódást

A tivozanib *in vitro* gátolja a BCRP (breast cancer resistance protein) transzportfehérjét, de ennek klinikai relevanciája nem ismert (lásd 5.2 pont). Elővigyázatossággal kell eljárni, ha a tivozanibot rozuvasztatinnal együtt adják. További lehetőségként megfontolható olyan sztatín adása, amelynek alkalmazásakor a BCRP nem korlátozza a bélfelszívódást. Azok a betegek, akik szájon át szednek olyan BCRP-szubsztrátot, amelynél a bélbeli efflux-interakció klinikailag releváns, biztosítsanak megfelelő időablakot (pl. 2 órát) a tivozanib és a BCRP szubsztrát bevétele között.

Fogamzásgátlók

Jelenleg nem ismert, hogy a tivozanib csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek kiegészítésül barrier módszert is kell használniuk (lásd 4.6 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes korú nőknek a tivozanib-terápia alatt el kell kerülniük a teherbe esést. A tivozanibot szedő férfi betegek női partnerei szintén kerüljék a terhességet. A férfi és nő betegeknek, valamint partnereiknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és legalább egy hónapig azt követően. Jelenleg nem ismert, hogy a tivozanib csökkenti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek barrier módszert is kell használniuk.

Terhesség

A tivozanib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukció toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A tivozanib alkalmazása nem javallt terhesség alatt. Amennyiben a tivozanibot terhesség alatt alkalmazzák, vagy amennyiben a beteg terhes lesz a tivozanib szedése alatt, a betegnek el kell magyarázni a magzatra vonatkozó potenciális kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tivozanib kiválasztódik-e a humán anyatejbe, de fennáll ennek lehetősége. Mivel az anyatejjel táplált csecsemőknél potenciálisan kialakulhatnak tivozanib-mediált mellékhatások, a tivozanib terápia alatt nem javasolt a szoptatás.

Termékenység

Állatkísérletek azt jelezték, hogy a tivozanib-kezelés hatással lehet a férfi és a női termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tivozanib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy legyenek óvatosak vezetés vagy gépek kezelése közben, ha a tivozanib-kezelés során gyengeséget, fáradtságot és/vagy szédülést érznek (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A tivozanib biztonságosságát és tolerabilitását 674, előrehaladott RCC-ben szenvedő beteg összesített adatainak átfogó értékelésében mérték fel. Ezek a betegek vizsgálatbeli kezdeti terápiájukként folyamatosan tivozanibot kaptak az öt RCC monoterápiás alapvizsgálatban.

A leglényegesebb súlyos mellékhatás a hipertónia volt.

A leggyakoribb mellékhatások közé – fokozatuktól függetlenül – tartozott a hipertónia (47,6%), a dysphonia (26,9%), a fáradtság (25,8%) és a hasmenés (25,5%).

Az öt RCC monoterápiás alapvizsgálatban a tivozanib szedését összesen 20 beteg (3%) hagyta abba a mellékhatások miatt, leggyakrabban hipertónia (0,4%), tartósan fennálló súlyos hipertónia (0,3%) vagy akut myocardialis infarctus miatt (0,3%). A leggyakoribb mellékhatás, amely a tivozanib adagjának csökkentését vagy a kezelés megszakítását tette szükségessé, a hipertónia (4,7%), a hasmenés (3,1%) és a fáradtság (1,8%) volt.

Azoknál a betegeknél, akik a tivozanibot kezdő terápiaként kapták, három halálos kimenetelű nemkívánatos esemény fordult elő, az egyik nem kontrollált hypertonia volt túladagolás gyanúja mellett (lásd 4.9 pont), a másik két esetben mindössze a halál tényét jelentették.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A MedDRA szervrendszer és előfordulási gyakoriság összesítése és listázása alapján a következő mellékhatások fordultak elő azon betegeknél, akik folyamatosan kapták a tivozanibot kezdeti vizsgálati terápiaként az öt RCC monoterápiás vizsgálatban. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10000 - < 1/1000$) és nem ismert (a gyakoriság nem becsülhető meg a rendelkezésre álló adatok alapján). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerinti sorrendben lettek feltüntetve.

1. táblázat: Mellékhatások táblázatos felsorolása (mellékhatások bemutatása az összes esetre vonatkozó gyakorisággal)

Szervrendszeri besorolási osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			Gombás fertőzések Pustulosus kiütés		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia	Thrombocytopaenia Haemoglobin-szint emelkedés		
Endokrin betegségek és tünetek		Hypothyreosis	Hyperthyreosis Struma ¹		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	Anorexia			
Pszichiátriai kórképek		Insomnia			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Perifériás neuropathia ² Szédülés Dysgeusia ³	Tranziens ischaemiás attack Memóriazavar ⁴	Posterior reverzibilis encephalopathi a szindróma (PRES) ⁵	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Látászavar ⁶	Fokozott könnyezés		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo Tinnitus	Füldugulás		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Infarctus myocardii (akut) / ischaemia ⁷ Angina pectoris Tachycardia ⁸	Tüdőödéma Koszorúér-elégtelenség QT-megnyúlás az EKG-n		

Érbetegségek és tünetek	Hypertonia	Haemorrhagia ⁹ Artériás thromboembolia ¹⁰ Vénás thromboembolia ¹¹ Tartósan fennálló súlyos hypertonia Kipirulás ¹³			Aneurysma és arteria-dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe ¹⁴ Dysphonia Köhögés	Epistaxis Rhinorrhoea Orrdugulás			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom ¹⁵ Hányinger Hasmenés Stomatitis ¹⁶	Pancreatitis ¹⁷ Dysphagia ¹⁸ Hányás Gastrooesophagealis-refluxbetegség Abdominalis distensio Glossitis ¹⁹ Gingivitis ²⁰ Dyspepsia Székrekedés Szájszárazság Flatulentia	Duodenalis ulcus		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett GPT (ALT) / GOT (AST) ²¹ Emelkedett gamma-glutamyltranszferáz Emelkedett alkalikus foszfatáz vérszint			
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünete	Palmaris-plantaris erythrodysaesthesia / Kéz-láb szindróma (PPE/HFS)	Bőrhámlás Erythema ²² Pruritus ²³ Alopecia Kiütés ²⁴ Acne ²⁵ Bőrszárazság	Urticaria Dermatitis ²⁶ Hyperhidrosis Xeroderma		

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás	Arthralgia Myalgia Váz-izom rendszeri fájdalom a mellkasban	Izomgyengeség		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Proteinuria Emelkedett kreatinin vérszint			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fájdalom ²⁷ Asthenia Fáradtság	Mellkasi fájdalom ²⁷ Hidegrázás ²⁹ Láz Perifériás ödéma	Nyálkahártyagyulladás		
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés	Emelkedett amilázszint Emelkedett lipázszint Emelkedett pajzsmirigy-stimuláló hormon vérszint			

A klinikai vizsgálatokból származó mellékhatások bemutatása az összes esetre vonatkozó gyakorisággal.

Az alábbi szakkifejezések kombináltak:

- 1 Struma, beleértve a toxikus nodularis strumát.
- 2 Perifériás neuropathia, beleértve a hyperaesthesiát, hypoaesthesiát, a mononeuropathiát, a perifériás neuropathiát, a perifériás szenzoros neuropathiát és a paraesthesiát.
- 3 Dysgeusia, beleértve az ageusiát, a dysgeusiát és a hypogeusiát.
- 4 Memóriazavar, beleértve az amnéziát és a memóriazavart.
- 5 PRES a tirozinnal kezelt betegeknél az öt RCC monoterápiás vizsgálatban nem volt megfigyelhető. Egy beteg tapasztalt 4-es fokozatú PRES-t és hypertoniát az AV-951-09-901 vizsgálatban.
- 6 Látászavarok, beleértve a csökkent látásélességet, a homályos látást és a látászavart.
- 7 Infarctus myocardi (akut) / ischaemia, beleértve az akut szívinfarktust, az ischaemiát és az infarctus myocardiit.
- 8 Tachycardia, beleértve a sinus tachycardiát, a supraventricularis tachycardiát és a paroxysmalis tachycardiát.
- 9 Haemorrhagia, beleértve mellékvesevérzést, az anális haemorrhagiát, a cervixvérzést, a duodenalis ulcusból származó vérzést, a gingiva haemorrhagiáját, a haematemesist, haemoptysist, haemorrhagiás anaemiát, haemorrhagiás eróziós gastritist, haemorrhagiás stroke-ot, a szájbeli vérzést, tüdővérzést és a légúti vérzést.
- 10 Artériás thromboembolia, beleértve az akut infarctus myocardiit, az artériás thrombosist, az arteria iliaca thrombosist, az ischaemiás stroke-ot, az infarctus myocardiit és a transziens ischaemiás attackot.
- 11 Vénás thromboembolia, beleértve a mélyvénás thrombosist, az embolia venarumot és az embolia pulmonist.
- 12 Tartósan fennálló súlyos hypertonia, beleértve a hypertoniás krízist.
- 13 Az arckipirulása, beleértve a flusht és a hőhullámokat.
- 14 Dyspnoe, beleértve a dyspnoét és a terheléses dyspnoét.
- 15 Hasi fájdalom, beleértve a hasi diszkomfortérzést, a hasi fájdalmat, az al- és felhasi fájdalmat és a hasi rigiditást.
- 16 Stomatitis, beleértve a diszkomfortérzést a szájban, a rendellenességeket a szájban és a stomatitist.
- 17 Pancreatitis, beleértve a pancreatitist és az acut pancreatitist.
- 18 Dysphagia, beleértve a dysphagiát, odynophagiát és az oropharyngeális fájdalmat.
- 19 Glossitis, beleértve a glossitist és a glossodynitiát.
- 20 Gingivitis, beleértve a fogínyvérzést, a fogíny-rendellenességeket, a fájdalmat a fogínyben és a gingivitist.
- 21 Emelkedett alanin-aminotranszferáz (GPT vagy ALT) érték / emelkedett aszpartát-aminotranszferáz (GOT vagy AST) érték, beleértve az emelkedett ALT-t és emelkedett AST-t.
- 22 Erythaema, beleértve az erythaemát, az általános erythaemát és a palmaris erythaemát.
- 23 Pruritus, beleértve az generalizált pruritust és a pruritust.
- 24 Kiütés, beleértve az erythaemát, a generalizált kiütést, maculopapulás kiütést, papulás kiütést és a viszkető kiütést.
- 25 Acne, beleértve az acnét és az akneszerű dermatitist.
- 26 Dermatitis, beleértve a bullosus dermatitist.
- 27 Fájdalom, beleértve a csontfájdalmat, a rákos fájdalmat, ágyéki fájdalmat, derékfájást, fájdalmat a szájban, fájdalmat a végtagokban és a tumoros fájdalmat.
- 28 Mellkasi fájdalom, beleértve a mellkasi fájdalmat és a nem cardialis eredetű mellkasi fájdalmat.
- 29 Hidegrázás, beleértve a hidegrázást és a hypothermiát.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Hypertonia

A tivozanibot kezdeti terápiaként kapó betegek 47,6%-ánál jelentettek hypertoniát mellékhatásként; 23,0%-ánál a hypertonia CTC ≥ 3 . fokozatú volt. Tartósan fennálló hypertonia („hypertoniás krízis”) 1,0%-nál jelentkezett mellékhatásként, 3. fokozatú vagy magasabb CTC 0,9%-nál volt. Egy beteg meghalt nem kontrollált hypertonia következtében, valószínűsíthetően túlادagolás mellett.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

A PRES-t (más néven reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma, RPLS) egy nem RCC-s betegnél erősítették meg megközelítőleg 8 hetes tivozanib-terápiát követően. A PRES neurológiai betegség, amely fejfájással, görcsrohammal, levertséggel, zavartsággal, vaksággal vagy egyéb vizuális vagy neurológiai zavarokkal jelentkezhet. Enyhe vagy közép súlyos hypertonia is felléphet (lásd 4.4 pont).

Vénás thromboembolia

Tüdőembóliát olyan betegeknél jelentettek (0,7%), akik a tivozanibot kezdő terápiaként kapták az öt RCC monoterápiás alapvizsgálatban, legtöbbjük esetében ennek CTC-fokozata ≥ 3 . volt (lásd 4.4 pont). Mélyvénás thrombosis is jelentettek két betegnél (0,3%), egy esetben ≥ 3 . CTC-fokozattal (0,1%), aki kezdeti tivozanib-terápiát kapott.

Artériás thromboemboliás események

Az artériás thromboemboliás mellékhatás a tivozanibot kezdeti terápiaként kapó betegeknél ischaemiás stroke (1,0%), infarctus myocardi (0,7%), tranzien ischaemiás attack (0,7%) és akut infarctus myocardi (0,4%) volt, többségük legalább 3-as CTC-fokozatú, plusz arteria iliaca thrombosis (0,1%) volt. Artériás thromboemboliás mellékhatás miatt nem következett be halál azoknál a betegeknél, akik tivozanibot kaptak kezdeti terápiaként, de egy második vonalbeli tivozanib terápiát kapó betegnél a myocardialis infarctus halállal végződött.

Szívelégtelenség

Két betegnél (0,3%), akik kezdő terápiaként tivozanibot kaptak az öt RCC monoterápiás alapvizsgálatban, tüdőödémát jelentettek. Mindkét esemény 3-as CTC-fokozatú volt (lásd 4.4 pont).

QT/QTc megnyúlás

A QT-szakasz megnyúlását két betegnél jelentették (2. és 3. CTC-fokozatú) a tivozanib terápiában résztvevők cardialis biztonságosságát vizsgáló vizsgálatban, egyik eset sem bizonyult súlyosnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Hypothyreosis

A tivozanibot kezdeti terápiaként kapó betegek 5,6%-ánál jelentettek hypothyreosist mellékhatásként, ezek CTC-fokozata minden esetben 2-es vagy alacsonyabb volt. Egyetlen betegnél jelentettek súlyos hypothyreosist.

Haemorrhagia

Beszámoltak vérzéses mellékhatásokról a monoterápiás alapvizsgálatokban a kezdeti terápia során (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Két beteg kapott a szükségesnél nagyobb tivozanib-adagot a monoterápiás vizsgálatok során. Egy olyan beteg, akinek a kórtörténetében hypertonia szerepelt, súlyosbodó, nem kontrollált hypertoniát

tapasztalt, ami az azonos napon bevett 3. adag 1340 mikrogramm (összesen 4020 mikrogramm) tivozanib után meghalt. A másik beteg, aki egy napon belül 2 adagot kapott az 1340 mikrogrammos tivozanibból (összesen 2680 mikrogramm), nem tapasztalt mellékhatást. A tivozanibbal történő kezelés elindítása előtt be kell állítani a vérnyomást, és a betegeket a kezelés alatt a hypertonia kialakulásának kockázata miatt monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Feltételezett túladagolás esetén a tivozanib-terápiát le kell állítani, és a beteget hypertonia kialakulásának kockázata miatt monitorozni kell és szükség esetén kezelni kell a szokásos vérnyomáscsökkentő terápiával.

A tivozanib-túladagolásnak nincs különleges kezelése vagy antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes és immunmoduláns szerek, protein-kináz inhibitorok, ATC-kód: L01EK03

Hatásmechanizmus

A tivozanib erősen és szelektíven blokkolja mindhárom vascularis endothelialis növekedési faktor receptort (VEGFR), és számos VEGF-indukálta biokémiai és biológiai választ blokkolt *in vitro*, beleértve a VEGF-ligand-indukálta mindhárom VEGFR 1, 2 és 3 foszforilációját és a humán endothelialis sejtek proliferációját. A következő legerősebben gátolt kináz a c-kit, amely 8-szor kevésbé érzékeny a tivozanibbal való gátlásra, mint a VEGFR 1, 2 és 3. A VEGF erős mitogén faktor, amely központi szerepet játszik a tumorszövetek angiogenezisében és vascularis permeabilitásában. A VEGF-indukálta VEGFR-aktiválással a tivozanib gátolja a tumorszövetek angiogenezisét és vascularis permeabilitását, ezáltal gátolja a tumor növekedését *in vivo*.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tivozanibnak az előrehaladott RCC kezelésében való hatásosságát a következő randomizált klinikai vizsgálatban elemezték.

AV-951-09-301 vizsgálat

Ez a kontrollos klinikai vizsgálat egy 3. fázisú multicentrikus, nyílt, nemzetközi, randomizált vizsgálat volt, amely a tivozanibot hasonlította össze a szorafenibbel előrehaladott RCC-ben szenvedő betegek körében. Ötszázötvenhét (517) kiújuló vagy áttétes, világos sejteket is tartalmazó RCC-ben szenvedő beteget randomizáltak (1:1), a betegek fele 3 héten keresztül napi egyszer 1340 mikrogramm tivozanibot kapott, amelyet 1 hetes kihagyás követett (3/1-es protokoll), a betegek másik fele napi kétszer kapott 400 mg szorafenibet. A vizsgálat áttétes betegekre kiterjedő ágába nephrectomizált betegeket, illetve olyanokat is bevontak, akiket még nem kezeltek, vagy csupán egyetlen szisztémás terápiában részesültek (immunoterápia/kemoterápia); viszont a korábbi VEGF- vagy mechanisztikus rapamycin (mTOR) célpontú terápia nem volt megengedett. Lehetőség volt a tivozanib karra való áttérés a szorafenibben tapasztalt, a RECIST-kritériumok által meghatározott progresszió esetén egy különálló kiterjesztett vizsgálat protokollja alapján.

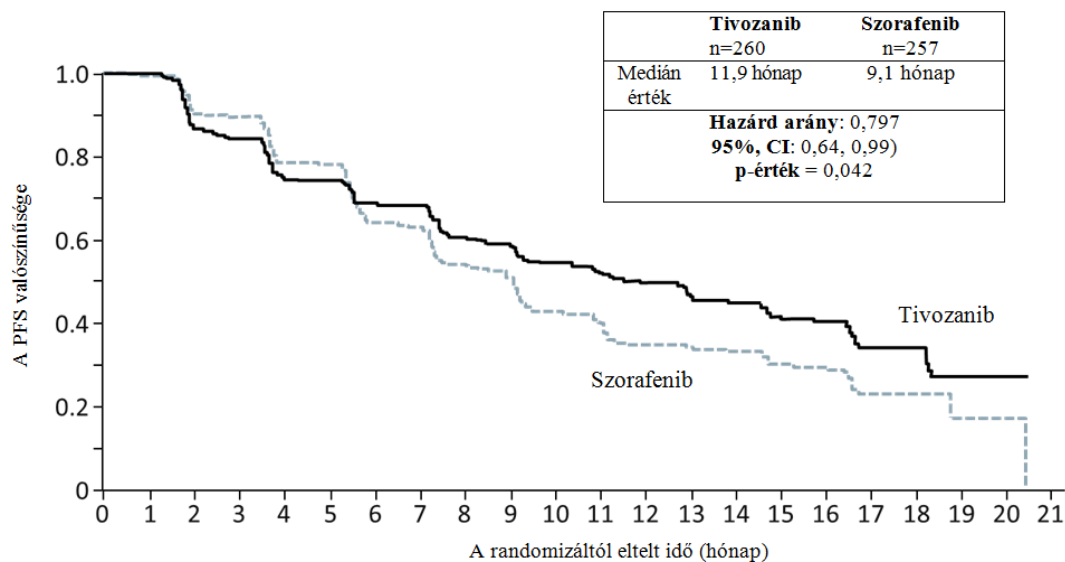
A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (PFS) volt egy független, az elrendezést nem ismerő radiológus értékelése alapján; a kulcsfontosságú másodlagos végpontok magukban foglalták a független radiológiai értékelés szerinti teljes túlélést (OS) és az objektív terápiás válaszarányt (ORR).

A beválasztás szerinti (ITT) betegpopuláció 517 betegből állt, a randomizáció szerint 260-an tivozanibot kaptak, 257-en pedig szorafenibet. A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők általánosságban kiegyensúlyozottak voltak a tivozanib- és szorafenib-karokban az életkor (átlagos életkor 58,2 vs. 58,4 év), a nem (71,2% vs 73,5% férfi), a népcsoport (95,8% vs 96,9% fehér bőrű), a földrajzi régió (88,1% vs 88,7% Közép-/Kelet-Európából) és metasztatikus RCC előzetes kezelése (69,6% vs. 70,8% még nem kapott kezelést) tekintetében. Az előzetes kezelést kapott betegek

30%-ánál a terápia főleg interferon-alfa volt monoterápiaként, amelyet 75 beteg kapott a tivozanib-karon és 62 beteg a szorafenib karon.

A tivozanibbal statisztikailag szignifikáns javulást mutattak ki a PFS és az ORR tekintetében a szorafenibhez képest, a független radiológiai értékelés alapján (2. táblázat és 1. ábra).

1. 1: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje, független radiológiai értékelés (ITT populáció)



2. táblázat: A hatásosság elemzése a független radiológiai értékelés alapján (ITT populáció)

	Tivozanib		Szorafenib		Hazárd arány (95% CI)	p-érték (log-rank teszt)
Progressziómentes túlélés [medián érték, hónap (95%-os CI)], ITT populáció	n=260	11,9 (9,3, 14,7)	n=257	9,1 (7,3, 9,5)	0,797 0,639	0,042 ^b
Objektív válaszarány (95%-os CI), ITT populáció	n=260	33,1% (27,4, 39,2)	n=257	23,3% (18,3, 29,0)		0.014 ^c
Progressziómentes túlélés, korábbi kezelés nélküli áttétes RCC alcsoport [medián érték, hónap (95%-os 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 ^c
Progressziómentes túlélés, egyetlen korábbi kezelés, áttétes alcsoport [medián érték, hónapban (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 A hazárd arány a tivozanib karra vs. szorafenib karra vonatkozóan, a rétegzett Cox-féle proporcionális hazárd modell alapján. A rétegzési faktorok az előzetes kezelések száma (0 vagy 1) és az érintett metasztatikus helyek/szervek száma (1 vagy ≥ 2). Arányos kockázatokat feltételezve, az 1-nél kisebb hazárd arány a hazárd arány csökkenését mutatja a tivozanib javára;

^b a rétegzett log rank teszten alapuló p-érték. A rétegzési faktorok az előzetes kezelések száma (0 vagy 1) és az érintett metasztatikus helyek/szervek száma (1 vagy ≥ 2);

^c a rétegzett Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) statisztikán alapuló p-érték. A rétegzési faktorok az előzetes kezelések száma (0 vagy 1) és az érintett metasztatikus helyek/szervek száma (1 vagy ≥ 2);

^d A hazárd arány a tivozanib kar vs. szorafenib kar alcsoportelemzésére vonatkozóan a nem rétegzett Cox-féle proporcionális hazárd modell alapján. Arányos kockázatokat feltételezve, az 1-nél kisebb hazárd arány a hazárd arány csökkenését mutatja a tivozanib javára;

^e a nem rétegzett log-rank teszten alapuló p-érték az alcsoportelemzéshez.

A pivotális vizsgálatban az OS volt a fő másodlagos végpont, és az elemzés magában foglalta az összes randomizált beteg adatát, beleértve azokat, akiknél progresszió következett be a szorafenib terápia során, és áttértek a tivozanibra a kiterjesztett vizsgálat részeként. Az ITT populációban kis számbeli eltérés volt a két kar között a teljes túlélés tekintetében: a medián OS érték 28,2 hónap volt (95%-os CI 22,5, 33,0) a tivozanib kar esetében, a szorafenib karral összehasonlítva, amelynél 30,8 hónap volt (95%-os CI 28,4, 33,3), (HR=1,147, p=0,276).

Idősek

Egy kontrollált klinikai vizsgálatban (AV-951-09-301), ahol a tivozanibot kapó betegek 25%-a 65 éves vagy idősebb volt, nem volt különbség a hatásosság tekintetében az idősebb és a fiatalabb betegekénél (lásd 4.2 pont).

Az RCC alapvizsgálatokban egyes mellékhatások gyakrabban fordultak elő az idősebb betegekénél (lásd 4.4 pont).

Farmakodinámiai hatások

A cardialis biztonságosságot értékelő, 50 beteggel végzett vizsgálatban, ahol a szolid tumorokat napi 1340 mikrogrammos tivozanibbal kezelték 21 napon át, az átlagos változás a kiindulási állapothoz képest a QTcF-ben 6,8 ms volt az adagolás 21. napján. A maximális változás a kiindulási állapothoz képest a QTcF-ben 9,3 ms volt (90% CI: 5, 13,6), amely a 21. napi adag bevitelét követően 2,5 órával történt. A központi tendencia változása az összes mért napra és az összes időpontra nézve 2,2 ms volt. Egyik alanyuk sem volt új > 500 ms változása a QtcF-ben; 2 betegnek (4%) voltak a QTcF értékei > 480 ms. Az egyik alanyuk (2%) > 60 ms változása volt a kiindulási állapothoz képest a QTcF-ben és 6 alanyuk (12%) volt 30 ms és 60 ms közötti változása a kiindulási állapothoz képest (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a tivozanib előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálatok eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A tivozanib szájon át történő bevitelét követően a csúcs szérumszinteket kb. 2–24 órán belül éri el. Az egyszeri 1340 mikrogrammos adag után az átlag C_{max} -érték 10,2 és 25,2 ng/ml közötti volt az egészséges önkéntesekkel és betegekkel végzett vizsgálatokban. Az egyszeri adag AUC_{0-inf} értéke az egészséges önkéntes jelentkezőknél 1340 mikrogramm tivozanibbal 1950 és 2491 ng.hr/ml közötti volt. Az RCC-betegeknél a napi egyszeri 1340 mikrogramm tivozanib 21 vagy 28 napos szedését követően a C_{max} 67,5 és 94,3 ng/ml közötti volt, míg az AUC_{0-24} 1180 és 1641 ng.hr/ml közötti volt. Az expozíció dózisarányos 890 és 1340 mikrogramm közötti adagoknál, és dózisfüggő a szélesebb tartományú, 450 mg és 1790 mikrogrammos adagok elemzésekor. Steady-state állapotban az akkumuláció az egyszeri adag szintjén megfigyelt expozíció kb. 6-7-szerese. A clearance hasonló az akut és a krónikus adagolás között, ami nem mutat időfüggő változásokat a PK-ban.

Amikor az étkezés tivozanibra gyakorolt hatását értékelték ki egészséges alanyok körében, a sok zsírt tartalmazó ételek fogyasztása 23,4%-kal csökkentette a szérumszinteket (C_{max}) az éhgyomri gyógyszerbevitelhez képest. Az étkezés nem volt hatással a teljes expozícióra (AUC): Ezen adatok alapján a tivozanib étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az *in vitro* fehérjekötést vizsgáló tanulmányok azt mutatták, hogy a tivozanib > 99%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. Nem volt megfigyelhető a plazmafehérjekötés koncentrációfüggősége a 0,1 és 5 mikromol/l közötti értékű tivozanibnál. A humán plazmában a fő tivozanibkötő összetevő az albumin. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a tivozanib sem szubsztrátja, sem inhibitora a multidrug efflux pumpának, a P-glikoproteinnak. *In vitro* vizsgálatok alapján azt feltételezik, hogy a tivozanib az intestinalis BCRP inhibitora.

Biotranszformáció

In vitro metabolizmus-vizsgálatok azt mutatták, hogy a CYP3A4 és a CYP1A1 képes a tivozanib metabolizására. A változatlan tivozanib a molekula fő cirkuláló formája, és nem mutattak ki jelentősebb metabolitot a szérumban a teljes radioaktivitási expozíció 10%-nál vagy annál nagyobb expozíció esetében. Mivel a CYP1A1 elsődlegesen extrahepatikus szövetekben expresszálódik, mint például a tüdő vagy a belek, valószínűtlennek tartható, hogy ez az izoforma erőteljesen részt venne a máj metabolizmusában.

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a tivozanib metabolitjai UGT-mediált biotranszformáción mehetnek keresztül az UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 és UGT1A10 útvonalakon. A tivozanib direkt N-glükuronidációja a kisebb jelentőségű metabolikus út volt *in vitro*.

Elimináció

Az RCC-ben szenvedő betegek tartós tivozanib-terápiája után, amely során a 21 napos szedést 7 gyógyszermentes nap követte, a tivozanib C_{min} -értéke megközelítőleg 16,0 és 30,9 ng/ml közötti volt.

A terminális elimináció fázisát értékelő vizsgálatokban a tivozanib átlagos $t_{1/2}$ -e 4,5–5,1 nap volt. Egy egyszeri [14 C] tivozanib adag szájon át történő bevitelét követően a radioaktivitás megközelítőleg 79%-a a székletből, és megközelítőleg 12%-a a vizeletben lévő metabolitból volt visszanyerhető. A vizeletben nem volt felfedezhető változatlan formában a tivozanib, ami azt mutatja, hogy a tivozanib nem választódik ki a vesén keresztül. A tivozanib volt a predomináns gyógyszerrel kapcsolatos anyag a székletben. Az adag 10%-nál nagyobb mennyiségben nem voltak jelen [14 C]-tartalmú metabolitok a székletben.

Különleges betegpopulációk

Életkor, nem és népcsoportok

A betegpopuláció farmakokinetikai elemzése alapján nincs az életkornak, a nemnek vagy a népcsoportnak klinikailag releváns hatása a tivozanib farmakokinetikájára.

Májkárosodás

A májkárosodásban szenvedő betegeknek adott egyszeri tivozanib adag farmakokinetikáját, biztonságosságát és tolerabilitását értékelő vizsgálat azt mutatja, hogy a teljes mérési időszak alatt a tivozanib lassabban eliminálódott a közepesen súlyos (Child-Pugh B) vagy súlyos (Child-Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Megnövekedett a tivozanib-expozíció a súlyos májkárosodásban (átlagosan az $AUC_{0-\infty}$ 4,0-szerese) és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (átlagosan az $AUC_{0-\infty}$ 2,6-szorosa). Az enyhe (Child-Pugh A) májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem figyeltek meg jelentős expozíciónövekedést (átlagosan az $AUC_{0-\infty}$ 1,2-szerese). A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a tivozanib fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó, és az adagot egy darab 1340 mikrogrammos kapszula kétnaponta történő bevitelére kell csökkenteni. A tivozanib nem alkalmazható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Tivozanibbal végeztek klinikai vizsgálatokat a normál érték felső határát ≤ 2 -szeresen meghaladó szérumkreatinin-koncentrációjú RCC-beteggel, köztük olyanokkal is, akiknek esetleg korábban eltávolították a veséjét. Bár a veseműködés további károsodásának hatása a tivozanib általános diszpozíciójára nem ismert, egy klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a vizelettel nem ürült változatlan formában a tivozanib, ami azt jelzi, hogy a tivozanib nem választódik ki a vesén keresztül. A tivozanib-expozíció populációsztintű farmakokinetikai elemzése alapján nincs szükség adagmódosításra enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén. Kevés tapasztalat van a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő tivozanib-alkalmazásról, ezért ajánlatos az elővigyázatosság.

CYP és UGT *in vitro* vizsgálatok

A tivozanibbal végzett *in vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a tivozanib nem CYP enzim induktor. Az emberi máj mikroszómáival és hepatocitáival végzett *in vitro* vizsgálatok, amelyek a CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és a CYP3A4 aktivitását vizsgálták, arra utalnak, hogy a tivozanib a CYP2B6 és CYP2C8 enzimek gyenge inhibitora. Az *in vitro* IC_{50} és az *in vivo* kötetlen C_{max} -on alapulva a tivozanib klinikailag releváns módon valószínűleg nem lép kölcsönhatásba azokkal az aktív hatóanyagokkal, amelyeket ezek az enzimútvonalak metabolizálnak.

Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a tivozanib nem gátolja erősen az UGT (UDP-glukuronosziltranszferáz) metabolikus aktivitását és a klinikailag releváns gyógyszerek közötti interakciók valószínűleg nem lépnek fel az ezen útvonalak által metabolizált gyógyszerekkel.

Transzporter *in vitro* vizsgálatok

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a tivozanib sem szubsztrátja, sem inhibitora az MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 és BSEP transzporter proteineknek. Továbbá *in vitro* a tivozanib nem bizonyult az OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 és MATE2-K inhibitorának vagy az MRP2, illetve a BCRP szubsztrátjának.

A tivozanib gátolja a transzporterfehérje BCRP-t *in vitro*, olyan koncentrációkban, amelyek valószínűsíthetően korlátozzák a hatását az intestinalis BCRP aktivitásra *in vivo*.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciónál kialakultak, és amelyeknek klinikai jelentőségük lehet, a következők voltak:

Ismételt dózisok toxicitását elemző, patkányokon végzett vizsgálatokban rendellenességeket észleltek metszőfogak növekedésében (vékony, törékeny fogak, fogvesztés, malocclusiók) a számított humán ekvivalens dózis kb. kétszeresének alkalmazásakor, továbbá a növekedési lemez hypertrophiája volt megfigyelhető a számított humán ekvivalens dózis kb. 0,7–7-szeresénél. A tivozanibról kimutatták, hogy a makákó majmokban a növekedési lemez hypertrophiáját és az aktív sárgatest hiányát okozza, valamint gátolja a tüszők érését olyan dózisszinteken, amelyek ugyanolyan mértékű expozíciót hoztak létre, mint az ajánlott klinikai dózisok esetében.

Reprodukció, mutagenézis és termékenységcsökkenés

A tivozanib károsan befolyásolhatja a humán termékenységet. A hím patkányok párosodási és termékenységi paramétereit felmérő nemklinikai vizsgálatokban azokban az esetekben, ahol a klinikailag javasolt dózis több mint kétszeresét kapták, a tivozanib növelte az epididymis és a testis súlyát, ami terméketlenséggel járt. A herék megnövekedett tömegét a javasolt klinikai dózis 7-szeresénél figyelték meg. A nőstény patkányoknál az életképtelen magzatok megnövekedett számát jelezték a javasolt klinikai dózis 0,7-szerese esetén, miközben a javasolt klinikai dózis szintjének ≥ 2 -szerese terméketlenséget okozott.

A tivozanib teratogénnek, embriotoxikusnak és foetotoxikusnak bizonyult a vemhes patkányokban, amikor a dózisszintek 5-ször alacsonyabbak voltak a javasolt klinikai adagnál (60 kg-os emberre vonatkoztatva). Vemhes nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak hatást az anyaállat egészségére vagy az embrió fejlődésére a humán expozíció megközelítőleg 0,6-szorosánál, a javasolt adag esetében.

Karcinogenezis

A tivozanibbal nem végeztek karcinogén vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Fotivda 890 mikrogramm kemény kapszula

A kapszula tartalma

Mannit

Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Indigókármin (E132)

Sárga vas-oxid (E172)

Jelölőfesték (sárga)

Sellak

Propilén-glikol

Erős ammóniaoldat

Titán-dioxid (E171)

Tartrazin alumínium lakk (E102)

Jelölőfesték (kék)

Sellak

Propilén-glikol

Erős ammóniaoldat

Indigókármin alumínium lakk (E132)

Fotivda 1340 mikrogramm kemény kapszula

A kapszula tartalma

Mannit

Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Jelölőfesték (kék)

Sellak

Propilén-glikol

Erős ammóniaoldat

Indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

21 darab kemény kapszulát tartalmazó fehér HDPE tartály biztonsági gyermekzárral.

Minden csomag 1 tartályt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a radioaktív gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.

Beechavenue 54,

1119PW Schiphol-Rijk

Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Fotivda 890 mikrogramm kemény kapszula

EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 mikrogramm kemény kapszula

EU/1/17/1215/002

9. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. 08. 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fotivda 890 mikrogramm kemény kapszula
tivozanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

890 mikrogramm tivozanibnak megfelelő tivozanib hidroklorid-monohidrát kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartrazint tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db kemény kapszula.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1215/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fotivda 890 mikrogramm

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fotivda 890 mikrogramm kemény kapszula
tivozanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

890 mikrogramm tivozanibnak megfelelő tivozanib hidroklorid-monohidrát kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartrazint tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db kemény kapszula.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fotivda 1340 mikrogramm kemény kapszula
tivozanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1340 mikrogramm tivozanibnak megfelelő tivozanib hidroklorid-monohidrát.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db kemény kapszula.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1215/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fotivda 1340 mikrogramm

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fotivda 1340 mikrogramm kemény kapszula
tivozanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1340 mikrogramm tivozanibnak megfelelő tivozanib hidroklorid-monohidrát.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db kemény kapszula.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Fotivda 890 mikrogramm kemény kapszula
Fotivda 1340 mikrogramm kemény kapszula

tivozanib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Fotivda és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fotivda szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Fotivda-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fotivda-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Fotivda és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Fotivda hatóanyaga a tivozanib, amely egy protein-kináz gátló. A tivozanib csökkenti a daganat vérellátását, ami lelassítja a rákos sejtek növekedését és terjedését. Hatását a vaszkuláris endoteliális növekedési faktornak (VEGF) nevezett fehérje működésének blokkolásával éri el. A VEGF működésének blokkolása megakadályozza az új erek képződését.

A Fotivda előrehaladott veserákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazható. Olyan esetekben alkalmazzák, amikor más kezeléseket, például az interferon-alfát vagy az interleukin-2-t még nem alkalmazták, vagy azok nem segítettek a betegség megállításában.

2. Tudnivalók a Fotivda szedése előtt

Ne szedje a Fotivda-t:

- ha allergiás a tivozanibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó készítményt szed; ezt a gyógynövényt depresszió és szorongás kezelésére alkalmazzák.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Fotivda szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha **magas a vérnyomása**. A Fotivda megemelheti a vérnyomását. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi a vérnyomását, és ha túl magas, vagy gyógyszert ad a csökkentésére, vagy a Fotivda adagját csökkenti. Ha azonban továbbra is magas a vérnyomása, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy végleg leállítja a Fotivda-kezelést. Ha már szed gyógyszert a magas vérnyomása kezelésére, és kezelőorvosa csökkenti a Fotivda adagját, illetve megszakítja vagy leállítja a kezelést, rendszeresen ellenőrizni kell a vérnyomását az esetlegesen alacsonyra való vérnyomás miatt.
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.
- ha **vérrögösödési problémái** vannak.
A Fotivda-kezelés növelheti a vérrögződés (trombus) kockázatát az erekben, amelyek elszabadulhatnak, és a véráram segítségével más ereket zárhatnak el.
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül valamelyik előfordult Önnél:
 - vérrög a tüdőben (köhögéssel, mellkasi fájdalommal, hirtelen légszomjjal, vagy vér felköhögésével)
 - vérrög a lábszárbán vagy a karban, szemben vagy agyban (fájdalommal, vagy a kézfej, vagy a lábfej megdagadásával, csökkent látással vagy szellemi állapotában bekövetkezett változással)
 - sztrók, vagy „mini-sztrók” jelei és tünetei (átmeneti isémiás roham)
 - szívroham
 - magas vérnyomás
 - cukorbetegség
 - nagyobb sebészeti beavatkozás
 - többszörös sérülés, mint például törött csontok vagy belső szervek károsodása
 - hosszabb ideig tartó mozgásképtelenség,
 - szívelégtelenség, amely légszomjat vagy bokaduzzanatot okozhat
 - légzésképtelenség, a bőr, az ujjbegyek vagy az ajak kékes elszíneződése, nyugtalanság, szorongás, zavartság, megváltozott tudatállapot vagy tudatosság, gyors, felszínes légzés, szapora szívverés vagy túlzott izzadás.
- Ha az alábbi tünetek közül bármelyiket tapasztalja vagy tapasztalta, vagy ha szívelégtelenség miatt kezelik:
 - légszomj (diszpnóé), ami terheléskor vagy lefekvéskor jelentkezik
 - gyengeség- és fáradtságérzet
 - a lábszár, boka és lábfej megdagadása (ödéma)
 - csökkent fizikai terhelhetőség
 - tartós köhögés vagy zihálás, fehér vagy rózsaszín, véresen festenyzett köpettelA szívelégtelenség jeleit és tüneteit figyelemmel kísérik a gyógyszer szedése alatt. Szükség esetén kezelőorvosa csökkentheti a Fotivda adagját, megszakíthatja vagy leállíthatja a kezelést.
- ha Önnél **szívritmuszavar (aritmia) lépett fel vagy emiatt kezelik**: kezelőorvosa a szíve elektromos aktivitásának rögzítésével (EKG) vagy vérének kalcium-, magnézium- és káliumszintjének mérésével figyelemmel fogja kísérni a Fotivda szívre gyakorolt hatását a kezelés alatt.
- ha **májproblémái** vannak.
Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja májának működését a Fotivda-kezelés előtt és alatt (pl. vérvizsgálatokkal), és szükség esetén a Fotivda ritkább szedését rendeli.

- ha **pajzsmirigyproblémái vannak** vagy **gyógyszert szed pajzsmirigybetegségének kezelésére**.
A Fotivda-kezelés miatt előfordulhat, hogy a pajzsmirigye a korábbinál gyengébben működik. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a pajzsmirigy működését a Fotivda-kezelése előtt és alatt (pl. vérvizsgálatokkal).

A Fotivda szedése alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha **légszomjat tapasztal vagy dagadni kezd a bokája**.
Tájékoztassa kezelőorvosát azonnal, mert ezek a tünetek szívelégtelenség tünetei is lehetnek. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket, és a súlyosságtól függően csökkentheti a Fotivda adagját, megszakíthatja vagy leállíthatja a Fotivda-kezelést.
- ha **vérzéssel** kapcsolatos problémát tapasztal.
A Fotivda-kezelés növelheti a vérzés kockázatát. Ha Önnél vérzés lép fel (fájdalmasan megdagadt hassal, véres hányással, vér felköhögésével, fekete széklettel, véres vizelettel, fejfájással vagy szellemi állapotának váltoásaival), haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Előfordulhat, hogy a Fotivda-kezelést ideiglenesen le kell állítani.
- ha a laboratóriumi vizsgálatok azt mutatják, hogy **fehérje van a vizeletében**.
Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni ezt a kezelés kezdetén és alatt. Az eredményektől függően kezelőorvosa csökkentheti a Fotivda adagját, megszakíthatja vagy leállíthatja a kezelést.
- ha **poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma (PRES)** nevű, az agyműködést érintő betegségben szenved.
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint például fejfájás, görcsroham, energiahány, zavartság, vakság vagy egyéb látási vagy idegi zavarok, mint például a kar vagy a láb gyengesége. Amennyiben PRES-t állapítanak meg, kezelőorvosa le fogja állítani a Fotivda-kezelést.
- ha a **tenyerén és talpán a bőr** kiszárad, repedezett vagy hámlik, vagy szúr vagy viszket.
Előfordulhat, hogy ezek az úgynevezett kéz-láb bőrreakció tünetei. A kezelőorvos kezelni fogja ezt az állapotot, és a súlyosságától függően csökkentheti a Fotivda adagját, megszakíthatja vagy leállíthatja a kezelést.
- ha **emésztőrendszeri perforáció vagy fisztula** (lyukképződés a gyomor vagy a bél falán, illetve kóros összeköttetés egyes bélszakaszok között), kialakulásának tüneteit észleli, például súlyos gyomorfájdalmat, hidegrázást, lázat, hányingert, hányást vagy fájdalmas bélelzáródást, hasmenést vagy rektális vérzést.
Kezelőorvosa rendszeres ellenőrizni fogja az Ön tüneteit a Fotivda-kezelés alatt.
- ha **műtéten vagy más sebészeti beavatkozáson** kell átesnie.
Ha műtétet vagy egyéb sebészeti beavatkozást végeznek Önön, kezelőorvosa javasolhatja, hogy ideiglenesen álljon le a Fotivda szedésével, mivel ez befolyásolhatja a sebgyógyulást.

Gyermekek és serdülők

Ne adja a Fotivda-t 18 évesnél fiatalabb gyermeknek. Ezt a gyógyszert gyermekek és serdülők körében nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Fotivda

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a gyógynövény eredetű gyógyszerek vagy az egyéb olyan gyógyszerek, amelyeket vény nélkül vásárolt.

Előfordulhat, hogy a Fotivda nem hat olyan jól, ha más gyógyszerekkel együtt szedik. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mert lehetséges, hogy gyógyszereinek módosítására lesz szükség:

- dexametazon (kortikoszteroid, gyulladáscsökkentő és az immunrendszer zavarait kezeli);
- rozuvasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére szolgáló gyógyszer);
- fenobarbital, fenitoin, karbamazepin (epilepszia kezelésére);
- nafcillin, rifampicin, rifabutin, rifapentin (antibiotikumok);
- Közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) nevű gyógynövényt tartalmazó készítmény (depresszió és szorongás kezelésére alkalmazzák); mivel ezt a gyógynövényt nem szabad a Fotividával egy időben használni.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- **Ne szedje a Fotivda-t terhesség esetén.** Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, aki megvitatja majd Önnel, hogy milyen kockázatot jelent a Fotivda szedése Önre és a gyermekekre nézve.
- Ön és partnere is használjon **hatékony fogamzásgátlót**. Amennyiben Ön vagy partnere hormonális fogamzásgátlót használ (tabletta, implantátum vagy tapasz formájában), **alkalmazzon emellett mechanikus fogamzásgátlási módszert** is a kezelés alatt és a kezelés végét követően egy hónapig.
- **A Fotivda-kezelés alatt ne szoptasson**, mivel nem ismeretes, hogy a Fotivda hatóanyaga kiválasztódik-e az anyatejbe. Ha már szoptat, tájékoztassa róla kezelőorvosát.
- Amennyiben gyermeket szeretne, tájékoztassa kezelőorvosát, mivel a Fotivda befolyásolhatja a férfi és női **termékenységet**.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fotivdának lehetnek olyan mellékhatásai, amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ne vezessen és ne kezeljen gépeket, ha gyengének, fáradtnak érzi magát vagy szédül. Lásd még 4. pont „Lehetséges mellékhatások”.

A Fotivda tartrazint (E102) tartalmaz

A Fotivda 890 mikrogrammos kapszulán használt jelölőfesték tartrazint (E102) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

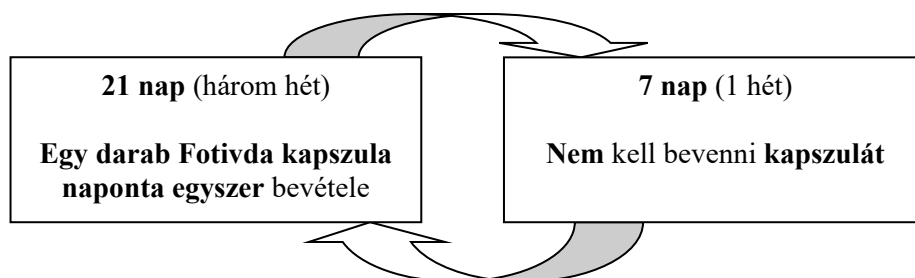
3. Hogyan kell szedni a Fotivda-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

Az ajánlott adag egy Fotivda 1340 mikrogramm kemény kapszula, naponta egyszer, 21 napon át (3 hét), amelyet 7 napos (1 hetes) időszak követ, amikor nem kell bevenni kapszulát.

Ez a kezelési rend 4 hetes ciklusokban ismétlődik.



Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja állapotát, és szokásos esetben addig kell szednie a Fotivda-t, ameddig az hat, illetve amíg nem jelentkeznek Önnél elfogadhatatlan mellékhatások.

Csökkentett adag

Ha súlyos mellékhatásokat tapasztal, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy megszakítja a Fotivda-terápiát és/vagy az alábbiak szerint csökkenti az adagot:

Egy darab Fotivda 890 mikrogramm kemény kapszula, naponta egyszer 21 napon át (3 hét), amelyet 7 napos (1 hetes) időszak követ, amikor nem kell bevenni kapszulát.

Ez a kezelési rend 4 hetes ciklusokban ismétlődik.

Májproblémák

Ha **májproblémái** vannak, kezelőorvosa elrendelheti, hogy ritkábban, csak minden másnap szedje a gyógyszert (azaz kétnaponta egy darab 1340 mikrogrammos kapszulát).

A Fotivda egyidejű bevétele étellel és itallal

A Fotivda-t egy pohár vízzel kell bevenni, étkezés közben vagy attól függetlenül. A kapszulát egészben kell lenyelni. Lenyelés előtt ne rágja el, ne oldja fel és ne nyissa ki a kapszulát.

Ha az előírtnál több Fotivda-t vett be

Ha az előírt napi egy darab kapszulánál többet vett be, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. A túl sok Fotivda bevétele nagyobb valószínűséggel okoz mellékhatásokat vagy súlyosbíthatja azokat, különösen a magas vérnyomást. Ha zavartságot, mentális állapotában bekövetkező változást vagy fejfájást észlel, **azonnal forduljon orvoshoz**. Ezek mind a magas vérnyomás tünetei.

Ha elfelejtette bevenni a Fotivda-t

Ha elfelejtett bevenni egy kapszulát, **ne** vegyen be pótlólagos kapszulát. Folytassa a következő adaggal a szokásos időben.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott kapszula pótlására.

Ha a Fotivda bevitelét követően hányt, **ne** vegyen be pótlólagos kapszulát. Folytassa a következő adaggal a szokásos időben.

Ha idő előtt abbahagyja a Fotivda szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, ameddig kezelőorvosa ilyen utasítást nem ad. Ha abbahagyja a kapszulák szedését, előfordulhat, hogy állapota romlik.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

A **magas vérnyomás** a legsúlyosabb és leggyakoribb mellékhatás (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Ha úgy véli **magas a vérnyomása, haladéktalanul tájékoztassa erről kezelőorvosát**. Ennek tünete lehet többek között a súlyos fejfájás, a homályos látás, a légszomj, a mentális állapot változása, például szorongás, zavartság, dezorientáltság érzése.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vérnyomását a Fotivda-kezelés alatt. Ha magas lesz a vérnyomása, kezelőorvosa gyógyszert írhat fel Önnek a magas vérnyomás kezelésére, csökkentheti a Fotivda adagját vagy leállíthatja a Fotivda-kezelést.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Beszéd nehézsége
- Hasmenés
- Étvágy elvesztése; testsúlycsökkenés
- Fejfájás
- Légzési nehézség; fizikai terhelésre jelentkező légszomj; köhögés
- Fáradtság; szokatlan gyengeség; fájdalom (beleértve a szájat, a csontokat, a végtagokat, a deréktáját, az ágyékot és a daganatos fájdalmat)
- Gyulladás a szájban; enyhe szájfájás vagy diszkomfortérzés; rosszullét; fájdalom, diszkomfortérzés és feszülés a gyomorban
- Kéz-láb szindróma a bőr vörösödésével, dagadással, zsibbadással és hámlással a tenyéren és a talpon
- Hátfájás
- Fáradtság és energiahány

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Pajzsmirigy alulműködése, ami fáradtságot, letargiát, izomgyengeséget, lassú szívverést, testsúlynövekedést okozhat
- Álmatlanság
- Idegkárosodás, beleértve a zsibbadtságot, bizsergést, az érzékeny bőrt vagy zsibbadást és gyengeséget a karban és a lábban
- Látászavarok, beleértve a homályos látást
- Szapora szívverés; mellkasi szorítás; szívroham/a szív csökkent vérellátása; a vérrög az artériában (verőérben)
- Vérrög a tüdőben. Tünetei többek között a köhögés, mellkasi fájdalom, hirtelen légszomj vagy vér felköhögése
- Vérrög a mélyvénában, például a lábszárban
- Stroke-hoz vezető nagyon magas vérnyomás; kipirult bőr
- Orrvérzés; orrfolyás; orrdugulás
- Puffadás; gyomorégés; nehéz és fájdalmas nyelés; torokfájás; puffadt has; duzzadt és fájdalmas nyelv; gyulladt, fájdalmas és/vagy vérző íny
- Az ízérzékelés változása vagy elvesztése
- Szédülés; fülcsengés, szédülés és forgó érzés (vertigo)
- Vérzés, pl az agyban, a szájból, ínyből, tüdőből, gyomorból, bélfekélyekből, női nemi szervekből, végbélből, mellékveséből
- Vér felköhögése; vérhányás
- Erős vérzés miatti sápadtság és fáradtság
- Hányinger; emésztési zavar; székrekedés; szájszárazság
- Viszkető bőr; kiütés; a test viszketése; hámló bőr; száraz bőr; hajhullás; a bőr kivörösödése, beleértve a kezét és a testet; akné
- Láz; mellkasi fájdalom; lábfej vagy lábszár megdagadása; hidegrázás és alacsony testhőmérséklet
- Ízületi fájdalom; izomfájdalom
- Fokozott mennyiségű fehérje a vizeletben
- Rendellenes vérvizsgálati eredmények a máj, a hasnyálmirigy vagy a pajzsmirigy működésére vonatkozóan
- A hasnyálmirigy gyulladása, amely súlyos gyomorfájással jár, amely átterjedhet a hátra

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Gennyek kiütések; gombás fertőzések
- Könnyen kialakuló zúzódás, bőr alatti vérzés

- Pajzsmirigy túlműködése (ami fokozott étvágyban, súlyvesztésben, a hőség intoleranciájában, fokozott izzadásban, remegésben és szapora szívverésben nyilvánul meg); megnagyobbodott pajzsmirigy
- A vörösvérsejtek számának növekedése
- Memóriazavar
- Az agy ideiglenesen csökkent vérellátása
- Vizenyős szemek
- Földugulás
- A szív vérellátásának zavara
- Peptikus fekély a vékonybélben
- Vörös, feldagadt és fájdalmas bőr; felhólyagzott bőr; túlzott mértékű izzadás; csalánkiütés
- Izomgyengeség
- Nyálkahártyák duzzadása vagy irritációja
- Rendellenes EKG, gyors és/vagy rendszertelen szívverés
- Szívelégtelenség. Tünetei többek között a légszomj vagy bokaduzzanat. A tüdőviznyő a felgyülemlett folyadék miatt.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1-et érinthet)

- Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES) Tünetei többek között a fejfájás, roham, energiahány, zavartság, vakság vagy egyéb látási és idegi zavarok.

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Fotivda-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a flakonon feltüntetett lejárati idő (EXP/Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében a flakont tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Fotivda?

Fotivda 890 mikrogramm kemény kapszula

A készítmény hatóanyaga a tivozanib. 890 mikrogramm tivozanibnak megfelelő tivozanib hidroklorid-monohidrát kemény kapszulánként.

Egyéb összetevők:

- *A kapszula tartalma:* mannit, magnézium-sztearát.

- *Kapszulahéj:* zselatin, titán-dioxid (E171), indigókármin (E132), sárga vas-oxid (E172).
- *Jelölőfesték, sárga:* sellak, propilén-glikol, erős ammóniaoldat, titán-dioxid (E171), tartrazin alumínium lakk (E102) (Lásd 2. pont: „A Fotivda tartrazint (E102) tartalmaz”)
- *Jelölőfesték, kék:* sellak, propilén-glikol, erős ammóniaoldat, indigókármin alumínium lakk (E132).

Fotivda 1340 mikrogramm kemény kapszula

A készítmény hatóanyaga a tivozanib. 1340 mikrogramm tivozanibnak megfelelő tivozanib hidroklorid-monohidrát kemény kapszulánként.

Egyéb összetevők:

- *A kapszula tartalma:* mannit, magnézium-sztearát.
- *Kapszulahéj:* zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172).
- *Jelölőfesték, kék:* sellak, propilén-glikol, erős ammóniaoldat, indigókármin alumínium lakk (E132).

Milyen a Fotivda külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fotivda 890 mikrogramm kemény kapszula átlátszatlan sötétkék színű felső résszel és átlátszatlan világossárga alsó résszel, a felső részen sárga tintával nyomtatott „TIVZ” jelzéssel, és az alsó részen sötétkék tintával nyomtatott „LD” jelzéssel.

Fotivda 1340 mikrogramm kemény kapszula átlátszatlan világossárga színű felső résszel és átlátszatlan világossárga alsó résszel, a felső részen sötétkék tintával nyomtatott „TIVZ” jelzéssel, és az alsó részen sötétkék tintával nyomtatott „SD” jelzéssel.

A Fotivda 890 mikrogramm és a Fotivda 1340 mikrogramm 21 darab kapszulát tartalmazó, biztonsági gyermekzárral ellátott HDPE tartályt tartalmazó dobozban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.