

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fotivda 890 míkrogrömm hörð hylki
Fotivda 1340 míkrogrömm hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Fotivda 890 míkrogrömm hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur tívózaníb hýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 890 míkrogrömmum af tívózaníbi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur snefilmagn af tartrasíni (E102) (8-12% af efnasamsetningunni í gula prentblekinu) (sjá kafla 4.4).

Fotivda 1340 míkrogrömm hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur tívózaníb hýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 1340 míkrogrömmum af tívózaníbi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Fotivda 890 míkrogrömm hörð hylki

Hart hylki með dökkbláu, ógagnsæju hylkisloki og skærgulum, ógagnsæjum hylkisbelg, með „TIVZ“ áprentuðu með gulu bleki á hylkislokið og „LD“ áprentuðu með dökkbláu bleki á hylkisbelginn.

Fotivda 1340 míkrogrömm hörð hylki

Hart hylki með skærgulu, ógagnsæju hylkisloki og skærgulum, ógagnsæjum hylkisbelg, með „TIVZ“ áprentuðu með dökkbláu bleki á hylkislokið og „SD“ áprentuðu með dökkbláu bleki á hylkisbelginn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fotivda er ætlað sem fyrsti meðferðarvalkostur fyrir fullorðna sjúklinga með langt gengið nýrnafrumukrabbamein og til meðferðar fullorðinna sjúklinga, sem hafa ekki fengið meðferð með hemlum gegn VEGFR- og mTOR-boðefnaferlunum eftir að sjúkdómurinn hefur versnað eftir eina fyrri cytókínmeðferð gegn langt gengnu nýrnafrumukrabbameini.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Nauðsynlegt er að lækni, sem hefur reynslu af meðferð með krabbameinslyfjum, hafi umsjón með notkun á Fotivda.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af tívózaníbi er 1340 míkrogrömm einu sinni á dag í 21 dag með 7 daga hvíldartímabili í kjölfarið. Saman telst þetta ein heil fjögurra vikna meðferðarlota.

Halda skal sams konar meðferðarlotum áfram þar til vart verður við versnun sjúkdómsins eða óásættanlegar eiturvekanir.

Aldrei má taka fleiri en einn skammt af Fotivda á dag.

Skammtaaðlögun

Ef vart verður við aukaverkanir gæti þurft að gera tímabundið hlé á meðferð og/eða lækka skammt tívózaníb-meðferðarinnar (sjá kafla 4.4). Í lykilrannsókninni var skammturinn lækkaður vegna 3. stigs aukaverkana og hlé gert á meðferð vegna 4. stigs aukaverkana.

Þegar skammtalækkun er nauðsynleg má lækka skammtinn af tívózaníbi í 890 míkrogrömm einu sinni á dag og halda sig við hinar venjulegu meðferðarlotur, þ.e. 21. dag með lyfjagjöf með 7 daga hvíldartímabili í kjölfarið.

Skammti sleppt

Ef skammti er sleppt má alls ekki taka skammt til að bæta upp þann skammt sem gleymst hefur að nota. Taka skal næsta skammt næst þegar kemur að tilsettum tíma.

Ef sjúklingur kastar upp á hann ekki að taka skammt til þess að bæta fyrir það. Taka skal næsta skammt næst þegar kemur að tilsettum tíma.

Sérstakir hópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tívózaníbs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Notkun tívózaníbs á ekki við hjá börnum við ábendingunni nýrnafrumkrabbameini.

Aldraðir sjúklingar

Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga 65 ára eða eldri (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi vegna takmarkaðrar reynslu og hjá sjúklingum sem gangast undir skilun þar sem engin reynsla er af notkun tívózaníbs í þeim sjúklingahópi.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Meta á lifrarstarfsemi allra sjúklinga með lifrarprófum, þ.m.t. amínótransferasa (ALT), aspartat amínótransferasa (AST), bílírúbíni og alkalískum fosfatasa (AP), til þess að ákvarða lifrarstarfsemina bæði áður en meðferð með tívózaníbi hefst og meðan á henni stendur.

Ekki er mælt með að gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi tívózaníb. Sjúklingar með miðlungi skerta lifrarstarfsemi eiga aðeins að fá meðferð með einu 1340 míkrogramma hylki annan hvern dag, þar sem þeir gætu verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir vegna aukinnar útsetningar þegar notaður er daglegur 1340 míkrogramma skammtur (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2). Engin þörf er á að aðlaga skammtinn þegar tívózaníb er gefið sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun tívózaníbs hjá sjúklingum með vægt og miðlungi skerta lifrarstarfsemi og fylgjast náið með lyfjapoli.

Lyfjagjöf

Fotivda er ætlað til inntöku.

Taka má Fotivda með eða án matar (sjá kafla 5.2). Kyngja verður hylkjunum heilum með vatnsglasi og alls ekki má opna þau.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samtímis gjöf með jurtalyfjum sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Háþrýstingur

Í klínískum rannsóknum með tívózaníbi hefur komið fram háþrýstingur (þ.m.t. þrálátur og alvarlegur háþrýstingur) (sjá kafla 4.8). Hjá um það bil þriðjungi sjúklinga myndaðist háþrýstingur innan fyrstu tveggja meðferðarmánaðanna. Ná þarf góðri stjórn á blóðþrýstingi áður en meðferð með tívózaníbi er hafin. Meðan á meðferð stendur ber að fylgjast með því hvort sjúklingar fá háþrýsting og beita hefðbundinni meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum eftir þörfum. Ef háþrýstingur verður þrálátur, þrátt fyrir blóðþrýstingslækkandi meðferð, skal lækka skammtinn af tívózaníbi eða gera hlé á meðferðinni og hefja hana aftur með lægri skammti um leið og náðst hefur að tempru blóðþrýstinginn, samkvæmt klínísku mati (sjá kafla 4.2). Íhuga ber að hætta meðferð í tilvikum um þrálátan og alvarlegan háþrýsting, afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (sjá hér síðar) eða aðra fylgikvilla háþrýstings. Hjá sjúklingum sem fá blóðþrýstingslækkandi lyf þarf áframhaldandi eftirlit til þess að fylgjast með því hvort fram komi lágþrýstingur eftir að annaðhvort hefur verið gert hlé á meðferð með tívózaníbi eða henni hefur verið hætt.

Segarek í slagæðum

Í klínískum rannsóknum með tívózaníbi hafa komið fram segarekstilvik í slagæðum (sjá kafla 4.8). Áhættuþættir segareks í slagæðum eru m.a. illkynja sjúkdómur, aldur > 65 ára, háþrýstingur, sykursýki, reykingar, kólesterólhækkun í blóði og fyrri segarekssjúkdómur. Tívózaníb hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem höfðu orðið fyrir segareki í slagæðum innan síðustu 6 mánaðanna fram að upphafi klínísku rannsóknarinnar. Gæta verður varúðar við notkun tívózaníbs hjá sjúklingum sem eru í áhættuhópi fyrir eða hafa sögu um segarek (eins og hjartadrep, heilablóðfall).

Segarek í bláæðum

Í klínískum rannsóknum með tívózaníbi hefur verið tilkynnt um segarekstilvik í bláæðum, þar á meðal lungnasegarek og segamyndun í djúpum bláæðum (sjá kafla 4.8). Áhættuþættir segareks í bláæðum eru m.a. meiri háttar skurðaðgerð, margir áverkar, fyrri segarek í bláæðum, hár aldur, offita, hjarta- eða öndunarbilun og langvarandi hreyfingarleysi. Tívózaníb hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem höfðu orðið fyrir segareki í bláæðum innan síðustu 6 mánaðanna fram að upphafi klínísku rannsóknarinnar. Byggja ber ákvörðun um meðferð, einkum hjá sjúklingum sem eiga á ættu að fá segarek í bláæðum, á mati á ávinningi/áhættu hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Hjartabilun

Í klínískum rannsóknum með einlyfja meðferð með tívózaníbi fyrir sjúklinga með nýrnafrumukrabbamein hefur verið tilkynnt um hjartabilun (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal reglulega með einkennum um hjartabilun allan meðferðartímann með tívózaníbi. Meðhöndlun hjartabilunartilvika getur krafist þess að tímabundið hlé sé gert á meðferð með tívózaníbi eða að henni sé hætt varanlega og/eða að skammturinn af tívózaníbi sé lækkaður og auk þess getur þurft að meðhöndla hugsanlegar undirliggjandi ástæður hjartabilunar, t.d. háþrýsting.

Blæðing

Í klínískum rannsóknum með tívózaníbi hefur verið tilkynnt um blæðingartilvik (sjá kafla 4.8). Gæta verður varúðar við notkun tívózaníbs hjá sjúklingum sem eru í áhættuhópi fyrir eða hafa sögu um blæðingu. Ef blæðing krefst læknisinngríps ber að gera hlé á notkun tívózaníbs.

Prótein í þvagi

Tilkynnt hefur verið um prótein í þvagi í klínískum rannsóknum með tívózaníbi (sjá kafla 4.8). Mælt er með að hafa eftirlit með próteini í þvagi áður en meðferð hefst og reglulega meðan á henni stendur. Hjá sjúklingum sem fá prótein í þvagi sem telst 2. stigs (> 1,0-3,4 g/24 klst.) eða 3. stigs

($\geq 3,5$ g/24 klst.) (samkvæmt stigsflokkun aukaverkana [CTC-skala] frá Krabbameinsstofnun Bandaríkjanna [NCI CTCAE]) er nauðsynlegt að lækka skammtinn af tívózaníbi eða gera tímabundið hlé á meðferðinni. Ef sjúklingur fær prótein í þvagi sem telst 4. stigs (nýrungaheilkenni) verður að hætta að nota tívózaníb. Meðal áhættuþátta fyrir prótein í þvagi er háþrýstingur.

Eiturverkanir á lifur

Í klínískum rannsóknum með tívózaníbi hefur verið tilkynnt um hækkunir á ALT, AST og bílírúbíni (sjá kafla 4.8). Með meirihluta hækkana á AST og ALT fylgdi ekki samtímis hækkun á bílírúbíni. Fylgjast skal með AST, ALT, bílírúbíni og AP áður en meðferð með tívózaníbi hefst og reglulega meðan á henni stendur vegna mögulegrar hættu á eiturverkunum á lifur (sjá kafla 4.2).

Ekki er mælt með að gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi tívózaníb.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Í klínískum rannsóknum var staðfest eitt tilvik um PRES eftir meðferð með tívózaníbi (sjá kafla 4.8). PRES er taugasjúkdómur sem getur gert vart við sig með höfuðverk, flogum, svefndrunga, ringlun, blindu og öðrum sjón- og taugaröskunum. Vægur til alvarlegur háþrýstingur getur verið fyrir hendi. Segulómun er nauðsynleg til þess að staðfesta sjúkdómsgreiningu á PRES. Hætta verður að nota tívózaníb handa sjúklingum sem fá einkenni um PRES. Öryggi þess að endurhefja meðferð með tívózaníbi hjá sjúklingum sem hafa áður fengið PRES er ekki þekkt og aðeins skal nota tívózaníb með varúð fyrir þá sjúklinga.

Handa- og fótaheilkenni

Í klínískum rannsóknum með tívózaníbi hefur verið tilkynnt um handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia). Flest tilvikin í rannsóknunum fimm á einlyfja meðferð við nýrnafrumkrabbameini voru 1. eða 2. stigs á CTC-skala (≥ 3 . stig á CTC-skala sást hjá $< 2\%$ sjúklinga sem fengu meðferð með tívózaníbi) og ekki var um nein alvarleg tilvik að ræða (sjá kafla 4.8). Meðferð sjúklinga sem fá handa- og fótaheilkenni getur m.a. falið í sér staðbundnar meðferðir til þess að draga úr einkennum ásamt því að taka til álita að gera tímabundið hlé á meðferð og/eða lækka meðferðarskammtinn eða, í alvarlegum eða þrálátum tilvikum, að hætta meðferðinni alfarið.

Lenging á QT-bili

Í klínískum rannsóknum með tívózaníbi hefur verið tilkynnt um lengingu á QT-/QTc-bili (sjá kafla 4.8 og kafla 5.1). Lenging á QT-/QTc-bili getur leitt til aukinnar hættu á takttruflunum í sleglum. Mælt er með að gæta varúðar við notkun tívózaníbs hjá sjúklingum, sem eru með sögu um lengingu á QT-bili eða eru með aðra undirliggjandi hjartasjúkdóma sem skipta máli í því tilliti, og hjá þeim, sem fá önnur lyf sem eru þekkt fyrir að lengja QT-bilið. Mælt er með að fylgjast með hjartarafrítum fyrir upphaf meðferðar og reglulega eftir það og viðhalda blóðsöltum (t.d. kalsíum, magnesíum, kalíum) innan hæfilegra marka.

Rof/fistill í meltingarvegi

Mælt er með að fylgjast reglulega með einkennum um rof eða fistil í meltingarvegi allan meðferðartímann með tívózaníbi og að gæta varúðar við notkun tívózaníbs hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá rof eða fistil í meltingarvegi.

Fylgikvillar sem varða sárgróanda

Sem varúðarráðstöfun er mælt með að gera tímabundið hlé á meðferð með tívózaníbi hjá sjúklingum sem þurfa að gangast undir meiri háttar skurðaðgerðir. Byggja ber ákvörðun um að hefja meðferð með tívózaníbi á ný á því hvort sár hafa gróið á fullnægjandi hátt samkvæmt klínísku mati.

Skjaldvakabrestur

Í klínískum rannsóknum með tívózaníbi hefur verið tilkynnt um skjaldvakabrest (sjá kafla 4.8). Skjaldvakabrestur hefur reynst geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með tívózaníbi stendur og hans hefur orðið vart strax innan fyrstu tveggja mánaðanna eftir að meðferð er hafin. Áhættuþættir fyrir skjaldvakabrest eru m.a. fyrri saga um skjaldvakabrest og notkun lyfja við ofstarfsemi skjaldkirtils. Fylgjast ber með skjaldkirtilsstarfsemi áður en meðferð með tívózaníbi hefst

og reglulega allan tímann sem á henni stendur. Beita skal viðtekinni lækni meðferð við skjaldvakabresti.

Aldraðir sjúklingar

Raddtruflun, niðurgangur, þreyta, þyngdartap, minnkuð matarlyst og skjaldvakabrestur voru algengari hjá sjúklingum ≥ 65 ára. Heilbrigðisstarfsfólk þarf að vera vakandi fyrir því að aldraðir sjúklingar geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir.

Tartrasín

Fotivda 890 míkrogramma hörð hylki innihalda tartrasín (E102), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun Fotivda er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis gjöf telst frábending

Ekki má nota náttúrulegt lyf sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*). Ef sjúklingur tekur Jóhannesarjurt nú þegar ber að hætta að nota hana áður en meðferð með tívózaníbi er hafin. Virkjandi áhrif Jóhannesarjurtar gætu haldist í að minnsta kosti 2 vikur eftir að meðferð með Jóhannesarjurt er hætt (sjá kafla 4.3).

Öflugir CYP3A4-virkjar

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum stytta samtímis gjöf staks 1340 míkrogramma skammts af tívózaníbi með öflugum CYP3A4-virki í jafnvægi (rífampicín 600 mg einu sinni á dag) meðalhelmingunartíma tívózaníbs úr 121 í 54 klst. og því fylgdi lækkun á $AUC_{0-\infty}$ staka skammtsins um 48% samanborið við $AUC_{0-\infty}$ án notkunar rífampicíns. Ekki varð vart við marktæk áhrif á meðalgildi C_{max} og $AUC_{0-24klst.}$ (8% hækkun á C_{max} og 6% lækkun á $AUC_{0-24klst.}$). Klínísk áhrif öflugra CYP3A4-virkja á endurtekna dagskammta af tívózaníbi hafa ekki verið rannsökuð, en meðaltími fram að því að jafnvægi næst gæti hugsanlega styst og meðalþéttni tívózaníbs í sermi eftir að jafnvægi er náð gæti hugsanlega lækkað vegna styttingar á helmingunartíma. Mælt er með að gæta varúðar við samtímis notkun tívózaníbs með öflugum CYP3A4-virkjum, ef kosið er að nota þá. Ekki er búist við því að meðalöflugir CYP3A4-virkjar hafi svo mikil áhrif á útsetningu fyrir tívózaníbi að þau skipti máli í klínísku tilliti.

CYP3A4-hemlar

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði samtímis gjöf tívózaníbs með öflugum CYP3A4-hemli, ketókónazóli (400 mg einu sinni á dag), engin áhrif á þéttni tívózaníbs í sermi (C_{max} eða AUC). Því er ólíklegt að útsetning fyrir tívózaníbi breytist fyrir tilstilli CYP3A4-hemla.

Lyf sem verða fyrir takmörkun á frásogi í meltingarvegi af völdum viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP)

Tívózaníbi virkar sem hemill fyrir flutningspróteinið BCRP *in vitro*, en klínískt mikilvægi þeirrar staðreyndar er ekki þekkt (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar ef tívózaníbi er gefið samtímis rósuvasatíní. Að öðrum kosti skal íhuga að nota statín sem verður ekki fyrir því að frásog í meltingarvegi takmarkist af BCRP. Sjúklingum sem nota BCRP-hvarfefni til inntöku, sem hafa í för með sér klínískt marktæka útflæðismilliverkun í þörmum, ber að tryggja að hæfilegur tími (t.d. 2 klst.) líði á milli inntöku tívózaníbs og BCRP-hvarfeyfnisins.

Getnaðarvarnir

Enn er óþekkt hvort tívózaníbi geti dregið úr öryggi hormónagetnaðarvarna og því ber konum sem nota hormónagetnaðarvarnir að nota tálmaðvörn til viðbótar (sjá kafla 4.6).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur á barneignaraldri eiga að forðast þungun meðan þær nota tívózaníb. Kvenkyns makar karlkyns sjúklinga sem taka tívózaníb eiga einnig að forðast þungun. Bæði karlkyns og kvenkyns sjúklingar og makar þeirra verða að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferðinni stendur og í minnst einn mánuð eftir að meðferð lýkur. Enn er óþekkt hvort tívózaníb geti dregið úr öryggi hormónagetnaðarvarna og því ber konum sem nota hormónagetnaðarvarnir að nota tálmaðar til viðbótar.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tívózaníbs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota tívózaníb á meðgöngu. Ef tívózaníb er notað meðan á meðgöngu stendur, eða ef sjúklingur verður þungaður meðan á notkun tívózaníbs stendur, er nauðsynlegt að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort tívózaníb skilst út í brjóstamjólk, en möguleikinn á því er fyrir hendi. Vegna möguleikans á tívózaníb-miðluðum aukaverkunum á börn á brjósti mega konur ekki stunda brjóstagjöf meðan þær taka tívózaníb.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda til þess að frjósemi karla og kvenna geti orðið fyrir áhrifum af meðferð með tívózaníbi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tívózaníb getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja ber sjúklingum að gæta varúðar við akstur eða notkun véla, ef þeir finna fyrir þróttleysi, þreytu og/eða sundli meðan á meðferð með tívózaníbi stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Samanlagðar upplýsingar um 674 sjúklinga með langt gengið nýrnafrumukrabbamein, sem héldu áfram að fá upphafslyf sitt, tívózaníb, í fimm grunnrannsóknunum á einlyfja meðferð við nýrnafrumukrabbameini, hafa verið metnar til þess að gera heildarmat á öryggi tívózaníbs og lyfjaþoli gagnvart því.

Mikilvægasta alvarlega aukaverkunin er háþrýstingur.

Meðal algengustu aukaverkana af öllum stigum eru háþrýstingur (47,6%), raddtruflun (26,9%), þreyta (25,8%) og niðurgangur (25,5%).

Í grunnrannsóknunum fimm á einlyfja meðferð við nýrnafrumukrabbameini var hætt að nota tívózaníb hjá alls 20 sjúklingum (3%) vegna aukaverkana, oftast vegna háþrýstings (0,4%), þráláts og alvarlegs háþrýstings (0,3%) eða bráðs hjartadreps (0,3%). Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að skammturinn af tívózaníbi var lækkaður eða hlé gert á meðferð voru háþrýstingur (4,7%), niðurgangur (3,1%) og þreyta (1,8%).

Hjá sjúklingum sem fengu tívózaníb sem upphafsmeðferð reyndust þrjár aukaverkanir banvænar. Ein þeirra var vatempraður háþrýstingur í tilvikum þar sem grunur lék á ofskömmtun (sjá kafla 4.9) og tvö tilvik voru einfaldlega tilkynnt sem dauðsföll.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum, sem héldu áfram að fá upphafslyf sitt, tívózaníb, í fimm grunnrannsóknunum á einlyfja meðferð við nýrnafrumukrabbameini, voru lagðar saman og eru taldar upp hér í framhaldinu flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Tafla yfir aukaverkanir (sett fram á grundvelli tíðni aukaverkana af öllum orsökum)

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Sveppasýking Graftarbóluútbrot		
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Blóðflagnafæð Hækkun á blóðrauða		
Innkirtlaraskanir		Skjaldvakabrestur	Skjaldvakaofseyting Keppur ¹		
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Lystarleysi			
Geðræn vandamál		Svefnleysi			
Taugakerfi	Höfuðverkur	Úttaugakvilli ² Sundl Bragðskynstruflun ³	Skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA) Minnisskerðing ⁴	Afturkræft aftara heilakvillaheilken ni (PRES) ⁵	
Augu		Sjónskerðing ⁶	Aukin táraseyting		
Eyru og vöndarhús		Svimi Eyrnasuð	Eyrnastífla		
Hjarta		Hjartadrep (brátt) / blóðþurrð ⁷ Hjartaöng Hraðtaktur ⁸	Lungnabjúgur Blóðrásarskerðing í kransæð Lengt QT-bil á hjartarafriti		
Æðar	Háþrýstingur	Blæðing ⁹ Segarek í slagæðum ¹⁰ Segarek í bláæðum ¹¹ Þrálátur og alvarlegur háþrýstingur ¹² Roði ¹³			Slagæðargúlpur og flýsjun slagæðar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði ¹⁴ Raddtruflun Hósti	Blóðnasir Nefrennsli Nefstífla			

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Kviðverkir ¹⁵ Ógleði Niðurgangur Munnbólga ¹⁶	Brisbólga ¹⁷ Kyngingartregða ¹⁸ Uppköst Vélindabakflæði Þaninn kviður Tungubólga ¹⁹ Tannholdsbólga ²⁰ Meltingartruflanir Hægðatregða Munnþurrkur Vindgangur	Skeifugarnarsár		
Lifur og gall		Hækkun á ALT / hækkun á AST ²¹ Hækkun á gamma- glútamýltransferasa (gamma-GT) Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði			
Húð og undirhúð	Handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesi a syndrome / hand foot skin reaction (PPE/HFS))	Húðflögnun Hörundsroði ²² Kláði ²³ Hárlos Útbrot ²⁴ Þrymlabólur ²⁵ Þurr húð	Ofsakláði Húðbólga ²⁶ Óhófleg svitamyndun Húðþurrkur (xeroderma)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Bakverkir	Liðverkir Vöðvaverkir Stoðkerfisverkur í brjóstakassa	Vöðvaslappleiki		
Nýru og þvaggfæri		Prótein í þvagi Hækkun á kreatíníni í blóði			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkir ²⁷ Þróttleysi Þreyta	Brjóstverkur ²⁸ Kuldahrollur ²⁹ Sótthiti Bjúgur í útlimum	Slímhúðarbólga		
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap	Hækkun á amýlasa Hækkun á lípasa Hækkun á skjaldvakakveikju (TSH) í blóði			

Framsetning aukaverkana úr klínískum rannsóknum grundvallast á tíðni aukaverkana af öllum orsökum.

Eftirfarandi hugtök eru notuð sem regnhlífahugtök:

- 1 Keppur, sem felur í sér kepp og hnökrakepp með ofseytingu.
- 2 Úttaugakvilli, sem felur í sér auðið skynnæmi, minnkað skynnæmi, eintaugarkvilla, úttaugakvilla, skyntaugakvilla í útlimum og óeðlilega skynjun.
- 3 Bragðskynstruflun, sem felur í sér bragðleysi, bragðskynstruflun og minnkað bragðskyn.
- 4 Minnisskerðing, sem felur í sér minnisleysi og minnisskerðingu.
- 5 Ekki varð vart við afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tívózaníbi í rannsóknunum fimm á einlyfja meðferð við nýrnafrumkrabbameini. Einn sjúklingur fékk 4. stigs PRES og háþrýsting í rannsókn AV-951-09-901.
- 6 Sjónskerðing, sem felur í sér minnkaða sjónskerpu, þokusjón og sjónskerðingu.
- 7 Hjartadrep (brátt) / blóðþurrð, sem felur í sér brátt hjartadrep, blóðþurrð og hjartadrep.
- 8 Hraðtaktur, sem felur í sér sínushraðtakt, ofanslegilshraðtakt, hraðtakt og hraðtakt sem kemur í köstum.
- 9 Blæðing, sem felur í sér nýrnaheittblæðingu, blæðingu úr endaparmsopi, leghálsblæðingu, blæðingu úr skeifugarnarsári, tannholdsblæðingu, blóðuppköst, blóðhósta, blóðleysi í kjölfar blæðingar, blæðingu vegna sáramyndandi magabólgu, heilablæðingu, munnblæðingu, lungnablæðingu og blæðingu í öndunarvegi.
- 10 Segarek í slagæðum, sem felur í sér brátt hjartadrep, segamyndun í slagæðum, segamyndun í mjaðmarslagæð, heilablóðfall, hjartadrep og skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA).
- 11 Segarek í bláæðum, sem felur í sér segamyndun í djúpum bláæðum, segarek í bláæðum og lungnasegarek.
- 12 Þrálátur og alvarlegur háþrýstingur, sem felur m.a. í sér háþrýstingskreppu.
- 13 Roði, sem felur í sér roða og hitakóf.
- 14 Mæði, sem felur í sér mæði og mæði við líkamsáreynslu.
- 15 Kviðverkir, sem fela í sér kviðþægindi, kviðverki, verki í neðri hluta kviðar, verki í efri hluta kviðar og stífan kviðvegg.
- 16 Munnbólga, sem felur í sér munnþægindi, munnkvilla og munnbólgu.
- 17 Brisbólga, sem felur í sér brisbólgu og bráða brisbólgu.
- 18 Kyngingartregða, sem felur í sér kyngingartregðu, kyngingarsársauka og verk í munni og koki.
- 19 Tungubólga, sem felur í sér tungubólgu og tunguhvot.
- 20 Tannholdsbólga, sem felur í sér blæðingu úr tannholdi, kvilla í tannholdi, verk í tannholdi og tannholdsbólgu.
- 21 Hækkun á alanínámínótransferasa (ALT) / hækkun á aspartatamínótransferasa (AST), sem felur í sér hækkun á ALT og hækkun á AST.
- 22 Hörundsroði, sem felur í sér hörundsroða, almennan hörundsroða og hörundsroða í lófum.
- 23 Kláði, sem felur í sér almennan kláða og kláða.
- 24 Útbrot, sem fela í sér útbrot, útbrot með hörundsroða, almenn útbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot og kláðaútbrot.
- 25 Þrymlabólur, sem fela í sér þrymlabólur og húðbólgu með þrymlabólum.
- 26 Húðbólga, sem felur í sér húðbólgu og blóðruhúðbólgu.
- 27 Verkir, sem fela í sér beinverki, verk frá krabbameini, verk í síðu, verk í nára, munnverk, verki, verk í útlím og verk frá æxli.
- 28 Brjóstverkur, sem felur í sér brjóstverk og brjóstverk sem stafar ekki frá hjarta.
- 29 Kuldahrollur, sem felur í sér kuldahroll og lækun á líkamshita.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Háþrýstingur

Tilkynnt var um háþrýsting sem aukaverkun hjá 47,6% sjúklinga sem fengu tívózaníb sem upphafsmeðferð. Hjá 23,0% var háþrýstingurinn ≥ 3 . stigs á CTC-skala. Þrálátur og alvarlegur háþrýstingur („háþrýstingskreppa“) var aukaverkun hjá 1,0%. Hjá 0,9% var hann 3. stigs eða hærri á CTC-skala. Einn sjúklingur dó af völdum vantempraðs háþrýstings í tilviki þar sem grunur lék á ofskömmtnun.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES)

PRES sem kallast einnig afturkræft baklægt hvítheilameinsheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome – RPLS) var staðfest hjá einum sjúklingi sem var ekki með nýrnafrumkrabbamein eftir u.þ.b. 8 vikna meðferð með tívózaníbi. PRES er taugasjúkdómur sem getur gert vart við sig með höfuðverk, flogum, svefndrunga, ringlun, blindu og öðrum sjón- og taugaröskunum. Vægur til alvarlegur háþrýstingur getur verið fyrir hendi (sjá kafla 4.4).

Segarek í bláæðum

Tilkynnt var um lungnasegarek hjá sjúklingum (0,7%), sem fengu tívózaníb sem upphafsmeðferð í grunnrannsóknunum fimm á einlyfja meðferð við nýrnafrumkrabbameini, og meirihluti þess var ≥ 3 . stigs á CTC-skala (sjá kafla 4.4). Einnig var tilkynnt um segamyndun í djúpum bláæðum hjá tveimur sjúklingum (0,3%) og hún var ≥ 3 . stigs á CTC-skala hjá einum sjúklingi (0,1%) sem fékk tívózaníb sem upphafsmeðferð.

Segarek í slagæðum

Segareksaukaverkanir í slagæðum hjá sjúklingum sem fengu tívózaníb sem upphafsmeðferð voru heilablóðfall (1,0%), hjartadrep (0,7%), skammvinnt blóðþurrðarkast (0,7%) og brátt hjartadrep (0,4%), sem voru að meirihluta að minnsta kosti 3. stigs á CTC-skala, og þar að auki segamyndun í mjaðmarslagæð (0,1%). Engin dauðsföll urðu af völdum segareksaukaverkana í slagæðum hjá sjúklingum sem fengu tívózaníb sem upphafsmeðferð, en hjartadrep hjá sjúklingi sem fékk tívózaníb sem sinn annan meðferðarvalkost (second-line) reyndist banvænt.

Hjartabilun

Tilkynnt var um lungnabjúg hjá tveimur sjúklingum (0,3%) sem fengu tívózaníb sem upphafsmeðferð í grunnrannsóknunum fimm á einlyfja meðferð við nýrnafrumkrabbameini. Bæði tilvikin voru 3. stigs á CTC-skala (sjá kafla 4.4).

Lenging á QT-/QTc-bili

Tilkynnt var um lengingu á QT-bili hjá tveimur sjúklingum (2. stigs og 3. stigs á CTC-skala) í rannsókninni á öryggi tívózaníbs fyrir hjartað og hvorug aukaverkunin var talin alvarleg (sjá kafla 4.4 og kafla 5.1).

Skjaldvakabrestur

Tilkynnt var um skjaldvakabrest sem aukaverkun hjá 5,6% sjúklinga við upphafsmeðferð og hann var 2. stigs eða vægari á CTC-skala í öllum tilvikum. Tilkynnt var um alvarlegan skjaldvakabrest hjá einum sjúklingi.

Blæðing

Tilkynnt var um blæðingaraukaverkanir meðan á upphafsmeðferð stóð í grunnrannsóknunum á einlyfja meðferð (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Tveir sjúklingar fengu óhóflega stóra skammta af tívózaníbi meðan á rannsóknunum á einlyfja meðferð stóð. Sjúklingur með sögu um háþrýsting fékk versnaðan og vantempraðan háþrýsting sem reyndist banvænn eftir að taka þrjá 1340 míkrogramma skammta af tívózaníbi á einum degi (alls 4020 míkrogrömm). Engrar aukaverkunar varð vart hjá hinum sjúklingnum sem tók tvo 1340 míkrogramma skammta af tívózaníbi á einum degi (alls 2680 míkrogrömm). Ná ber góðri stjórn á blóðþrýstingi áður en meðferð með tívózaníbi er hafin og fylgjast skal með hvort sjúklingar fá háþrýsting meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Þegar grunur leikur á ofskömmtnun skal hætta að nota tívózaníb, fylgjast með hvort fram komi háþrýstingur hjá sjúklingnum og beita viðurkenndri blóðþrýstingslækkandi meðferð eftir þörfum. Engin sértæk meðferð eða mótlyf er fyrirbyggjandi gegn tívózaníbi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EK03

Verkunarháttur

Tívózaníb er öflugur og sértækur hemill gegn öllum þremur viðtökum æðapelsvaxtarþáttar (vascular endothelial growth factor – VEGF) og hefur reynst hamla ýmsum VEGF-virkjuðum lífefnafræðilegum og líffræðilegum svörunum *in vitro*, þ.m.t. VEGF-bindils-virkjaðri fosfórun allra þriggja VEGF-viðtakanna, nr. 1, 2 og 3, og fjölgun þelfrumna hjá mönnum. Kínasinn sem verður fyrir næstöflugastri hömlun þar á eftir er c-Kit, sem er áttfalt ónægari fyrir hömlun af völdum tívózaníbs samanborið við VEGF-viðtaka 1, 2 og 3. VEGF er öflugur ræsir sem gegnir lykilhlutverki í æðamyndun og æðagegndræpi í æxlisvefjum. Með hömlun á VEGF-virkjaðri virkjun VEGF-viðtaka hamlar tívózaníb æðamyndun og æðagegndræpi í æxlisvefjum og leiðir þannig til hömlunar á æxlisvexti *in vivo*.

Verkun og öryggi

Verkun tívózaníbs í meðferð við langt gengnu nýrnafrumkrabbameini var rannsökuð í eftirfarandi slembiröðuðum klínískum rannsóknum.

Rannsókn AV-951-09-301

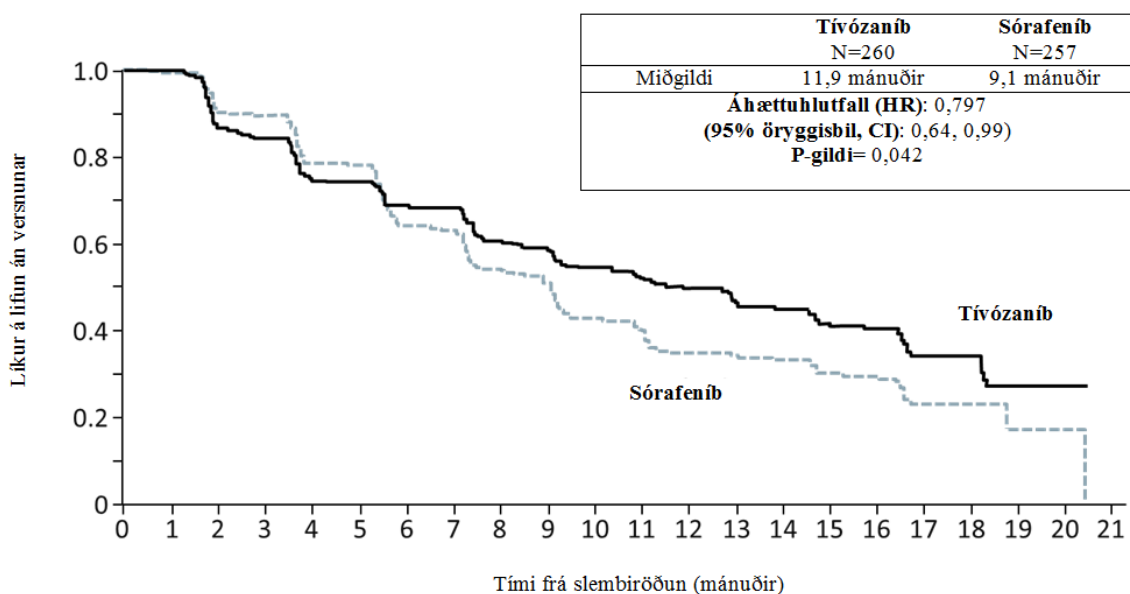
Þessi klíníska samanburðarrannsókn var fasa 3, fjölsetra, opin, alþjóðleg, slembiröðuð rannsókn þar sem tívózaníb var borið saman við sórafeníb hjá sjúklingum með langt gengið nýrnafrumkrabbamein. Fimm hundruð og sautján (517) sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein að einhverju leyti af tærfrumugerð, sem hafði tekið sig upp eða myndað meinvörp, var slembiraðað (1:1) til að fá annað hvort 1340 míkrogrömm af tívózaníbi einu sinni á dag í meðferðarlotum sem fólu í sér þriggja vikna lyfjagjöf og svo einnar viku hlé í kjölfarið (lota 3/1) eða 400 mg af sórafeníbi tvisvar á dag. Þeir sjúklingar sem voru skráðir til þátttöku í rannsókninni höfðu allir gengist undir nýranám áður og höfðu annaðhvort ekki hlotið neina fyrri meðferð eða ekki hlotið fleiri en eina meðferð til almennrar verkunar (ónæmismeðferð/krabbameinslyfjameðferð) eftir að meinvörp höfðu myndast. Fyrri meðferð með lyfjum sem beinast gegn VEGF (æðapelsvaxtarþætti) eða mTOR (markpróteini rapamýcíns í spendýrum) var ekki heimiluð. Færsla yfir í tívózaníb-arminn var leyfð, ef sjúklingi versnaði samkvæmt RECIST-mælikvarða (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) við notkun sórafeníbs og var þá fylgt rannsóknaráætlun aðskilinnar framhaldsrannsóknar.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar samkvæmt blindri, sjálfstæðri yfirferð yfir geislagreiningu. Meðal helstu aukaendapunkta voru heildarlifun og hlutlægt svörunarhlutfall samkvæmt sjálfstæðri yfirferð yfir geislagreiningu.

Heildarfjöldi þátttakenda (ITT-þýðið) samanstóð af 517 sjúklingum, og þar af var 260 slembiraðað til að fá tívózaníb og 257 slembiraðað til að fá sórafeníb. Við upphaf rannsóknarinnar var almennt gott jafnvægi á lýðfræði- og sjúkdómseiginleikum milli tívózaníb- og sórafeníb-armanna að því er varðar aldur (meðalaldur var 58,2 ár annars vegar á móti 58,4 árum hins vegar), kyn (71,2% á móti 73,5% karlkyns), kynstofn (95,8% á móti 96,9% af hvíta kynstofninum), landfræðilegt svæði (88,1% á móti 88,7% frá Mið-/Austur-Evrópu) og fyrri meðferð við nýrnafrumkrabbameini með meinvörpum (69,6% á móti 70,8% voru byrjendur í meðferð). Af þeim 30% sjúklinga sem höfðu fengið fyrri meðferð var ráðandi meðferðin interferón-alfa sem einlyfja meðferð, en hana höfðu 75 sjúklingar í tívózaníb-arminum og 62 sjúklingar í sórafeníb-arminum fengið.

Tívózaníb olli tölfræðilega marktækum bata fram yfir sórafeníb á lifun án versnunar og hlutlægu svörunarhlutfalli samkvæmt sjálfstæðri yfirferð yfir geislagreiningu (tafla 2 og mynd 1).

Mynd 1: Kaplan-Meier-línurit yfir lifun án versnunar, sjálfstæð yfirferð yfir geislagreiningu (ITT-þýði)



Tafla 2: Greining á verkun samkvæmt sjálfstæðri yfirferð yfir geislagreiningu (ITT-þýði)

	Tívózaníb		Sórafeníb		Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil, CI)	P-gildi (log-rank próf)
Lifun án versnunar [miðgildi, mánuðir (95% öryggisbil)], ITT-þýði	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
Hlutlægt svörunarhlutfall (95% öryggisbil), ITT-þýði	N=260	33,1% (27,4, 39,2)	N=257	23,3% (18,3, 29,0)		0,014 ^c
Lifun án versnunar, undirhópur með enga fyrri meðferð við nýrnafrumukrabbameini með meinvörpum [miðgildi, mánuðir (95% öryggisbil)]	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
Lifun án versnunar, undirhópur með eina fyrri meðferð við nýrnafrumukrabbameini með meinvörpum [miðgildi, mánuðir (95% öryggisbil)]	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 Áhættuhlutfall (HR) fyrir tívózaníb-arminn á móti sórafeníb-arminum, byggt á lagskiptu Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu. Lagskiptingarþættir eru fjöldi fyrri meðferða (0 eða 1) og fjöldi meinvörpsstaða/líffæra (1 og eða ≥ 2). Við mat á hlutfallslegri áhættu bendir lægra áhættuhlutfall en 1 til lækkunar á áhættuhlutfalli tívózaníbi í hag;

^b P-gildi byggt á lagskiptu log-rank prófi. Lagskiptingarþættir eru fjöldi fyrri meðferða (0 eða 1) og fjöldi meinvörpsstaða/líffæra (1 og eða ≥ 2);

^c P-gildi byggt á lagskiptu Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) tölfræðiprófi. Lagskiptingarþættir eru fjöldi fyrri meðferða (0 eða 1) og fjöldi meinvörpsstaða/líffæra (1 eða ≥ 2);

^d Mat á áhættuhlutfalli (HR) fyrir tívózaníb-arminn á móti sórafeníb-arminum hjá undirhópum, byggt á ólagskiptu Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu. Við mat á hlutfallslegri áhættu bendir lægra áhættuhlutfall en 1 til lækkunar á áhættuhlutfalli tívózaníbi í hag;

^e P-gildi fyrir greiningar á undirhópum byggt á ólagskiptu Log-rank prófi.

Heildarlifun var helsti aukaendapunkturinn í lykilrannsókninni og í greiningunni voru teknar með upplýsingar frá öllum slembiröðuðum sjúklingum, þ.m.t. þeim sem versnuðu við notkun sórafeníls og voru færðir yfir í tívózaníð-meðferð sem hluti af framhaldsrannsókninni. Hjá heildarfjölda þátttakenda (ITT-þýðinu) var lítill tölulegur munur milli armanna tveggja að því er varðar heildarlifun. Miðgildi heildarlifunar var 28,2 mánuðir (95% öryggisbil 22,5, 33,0) hjá tívózaníð-arminum samanborið við 30,8 mánuðir (95% öryggisbil 28,4, 33,3) hjá sórafeníð-arminum (áhættuhlutfall=1,147, $p=0,276$).

Aldraðir sjúklingar

Í klíniskri samanburðarrannsókn (AV-951-09-301), þar sem 25% sjúklinga sem fengu tívózaníð voru ≥ 65 ára, sást enginn heildarmismunur á verkun milli eldri og yngri sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Í grunnrannsóknunum á nýrnafrumkrabbameini voru sumar aukaverkanir algengari hjá öldruðum (sjá kafla 4.4).

Lyfhrif

Í rannsókn á öryggi fyrir hjartað hjá 50 sjúklingum með langt gengin föst æxli, sem voru meðhöndluð með 1340 míkrogrömmum af tívózaníði daglega í 21 dag, var meðalbreyting á QTcF frá upphafsgildi 6,8 ms á 21. degi skammtagjafar. Hámarksbreyting á QTcF frá upphafsgildi var 9,3 ms (90% öryggisbil: 5, 13,6) og hún kom fram 2,5 klst. eftir skammtagjöf á 21. degi. Breyting á miðlægu gildi á öllum mældum dögum og á öllum tímapunktum var 2,2 ms. Hjá engum þátttakendum kom fram ný > 500 ms breyting á QTcF. Hjá 2 sjúklingum (4%) voru QTcF-gildin > 480 ms. Hjá einum þátttakanda (2%) var > 60 ms breyting á QTcF frá upphafsgildi og hjá 6 þátttakendum (12%) var 30 ms til 60 ms breyting frá upphafsgildi (sjá kafla 4.4 og kafla 4.8).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á tívózaníði hjá öllum undirhópum barna við langt gengnu nýrnafrumkrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að tívózaníð er gefið til inntöku nást hámarksgildi í sermi eftir u.þ.b. 2 til 24 klst. Eftir stakan 1340 míkrogramma skammt var meðalgildi $C_{\max}$ 10,2 til 25,2 ng/ml, bæði í rannsóknum á heilbrigðum þátttakendum og sjúklingum. $AUC_{0-\infty}$ fyrir stakan skammt hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu 1340 míkrogrömm af tívózaníði var 1.950 til 2.491 ng.klst./ml. Eftir einn 1340 míkrogramma skammt af tívózaníði á dag í 21 eða 28 daga hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein var $C_{\max}$ 67,5 til 94,3 ng/ml og AUC_{0-24} var 1.180 til 1.641 ng.klst./ml. Útsetning er skammtaháð milli 890 og 1340 míkrogramma og skammtatengd á víðara bili milli 450 mg og 1790 míkrogramma. Uppsöfnun í jafnvægi er u.þ.b. sex- til sjöföld útsetningin sem sést við notkun stakra skammta. Úthreinsun er svipuð við skammtíma og langtíma skammtagjöf, sem bendir til þess að engar tímaháðar breytingar séu á lyfjahvörfum.

Þegar tívózaníð var metið í rannsókn á áhrifum matar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum reyndist fiturík máltíð lækka hámarksþéttni í sermi ($C_{\max}$) um 23,4% samanborið við fastandi ástand. Matur reyndist engin áhrif hafa á heildarútsetningu (AUC). Á grundvelli þessara upplýsinga má gefa tívózaníð-skammta með eða án matar (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Rannsóknir á próteinbindingu *in vitro* hafa sýnt að tívózaníð binst $> 99\%$ við plasmaprótein. Ekki varð vart við að próteinbinding í plasma væri háð þéttni á bilinu frá 0,1 til 5 $\mu\text{mol/l}$ af tívózaníði. Albúmín er aðalefnisþátturinn sem tívózaníð binst við í plasma hjá mönnum. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að tívózaníð er hvorki hvarfefni né hemill fyrir P-glýkóprótein, sem sér um útdælingu fjölmargra lyfja. Rannsóknir *in vitro* benda til þess að tívózaníð sé hemill fyrir BCRP (viðnámsprótein brjóstakrabbameins) í þörmum.

Umbrot

Rannsóknir á umbrotum *in vitro* hafa sýnt að tívózaníð getur umbrotnað fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP1A1. Óbreytt tívózaníð er helsta form sameindarinnar í blóðrásinni og engin meiri háttar umbrotsefni greindust í sermi þegar útsetning jafngildir eða er hærri en 10% af geislavirgniútsetningu í heild. Þar sem CYP1A1 er aðallega tjáð í vefjum utan lifrar, eins og lungum og þörmum, var talið ólíklegt að þetta ísóform taki viðtækan þátt í umbrotum í lifur.

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að umbrotsefni tívózaníðs geta gengist undir UGT-miðluð umbrot eftir UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 og UGT1A10 efnaferlunum. Bein N-glúkúronsamtenging tívózaníðs var minni háttar umbrotsleið *in vitro*.

Brotthvarf

Eftir langtíma skammtagjöf tívózaníðs hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein, þar sem lyfið er gefið í 21 dag með 7 daga hléi í kjölfarið, er C_{min} tívózaníðs u.þ.b. 16,0 til 30,9 ng/ml. Í rannsóknum þar sem lagt var mat á lokabrotthvarfsfasann var meðaltal $t_{1/2}$ fyrir tívózaníð 4,5-5,1 dagur. Eftir að tekinn var inn stakur skammtur af [^{14}C]-merktu tívózaníði endurheimtust u.þ.b. 79% af geislavirkninni í saur og u.þ.b. 12% fundust í þvagi sem umbrotsefni. Ekkert óbreytt tívózaníð endurheimtist í þvagi, sem bendir til þess að tívózaníð gangist ekki undir útskilnað í nýrum. [^{14}C]-merkt tívózaníð var ríkjandi lyfjatengda efnið í saur. Engin umbrotsefni sem innihéldu [^{14}C] voru fyrir hendi í saur í magni sem nam yfir 10% af skammtinum.

Sérstakir hópar

Aldur, kyn og kynþáttur

Miðað við þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafa aldur, kyn eða kynþáttur engin áhrif sem skipta máli í klínísku tilliti á lyfjahvörf tívózaníðs.

Skert lifrarstarfsemi

Niðurstöður úr rannsókn á stökum skammti af tívózaníði til þess að meta lyfjahvörf, öryggi og lyfjapol hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi sýna að allan mælingatímann var brotthvarf tívózaníðs hægara hjá einstaklingum með miðlungi (Child-Pugh flokkur B) eða alvarlega (Child-Pugh flokkur C) skerta lifrarstarfsemi. Útsetning fyrir tívózaníði reyndist aukin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (meðalgildi $AUC_{0-\infty}$ margfaldaðist 4,0-falt) og hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (meðalgildi $AUC_{0-\infty}$ margfaldaðist 2,6-falt). Engin marktæk aukning á útsetningu sást hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A) skerta lifrarstarfsemi (meðalgildi $AUC_{0-\infty}$ margfaldaðist 1,2-falt). Gæta skal varúðar við notkun tívózaníðs hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi og lækka skammtinn í 1340 míkrogramma hylki annan hvern dag. Ekki skal nota tívózaníð fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Klínískar rannsóknir á tívózaníði voru gerðar á sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein sem voru með kreatínín-þéttni í sermi sem nam ≤ 2 -földum eðlilegum efri mörkum, þ.m.t. sjúklingum sem gætu hafa gengist undir nýranám fyrir rannsókna. Þó að áhrif frekari skerðingar á nýrnastarfsemi á afdrif tívózaníðs í heild sinni séu óþekkt hefur klínísk rannsókn sýnt að ekkert óbreytt tívózaníð skilst út í þvagi, sem bendir til þess að tívózaníð gangist ekki undir útskilnað í nýrum. Samkvæmt mati á útsetningu í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er engar skammtaaðlögunar þörf hjá sjúklingum með vægt til miðlungi skerta nýrnastarfsemi. Reynsla af notkun tívózaníðs fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi er takmörkuð og mælt er með að gæta varúðar.

Rannsóknir *in vitro* á CYP og UGT

Rannsóknir á tívózaníði *in vitro* benda til þess að lyfið sé ekki CYP-ensímvirkir. Rannsóknir *in vitro* sem voru gerðar á netbólum og lifrarfrumum úr mannslifrum til þess að meta virkni CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 bentu til þess að tívózaníð sé veikur hemill fyrir CYP2B6 og CYP2C8. Byggt á IC_{50} *in vitro* og óbundnu C_{max} *in vivo* var tívózaníð ólíklegt til að hafa milliverkanir, sem skipta máli í klínísku tilliti, við virk efni sem umbrotna eftir þessum ensímferlum.

Rannsóknir sem hafa verið framkvæmdar *in vitro* hafa sýnt að tívózaníð er ekki öflugur hemill gegn umbrotavirkni UGT (UDP-glúkúrónósýltransferasa) og lyfjamilliverkanir sem skipta máli í klínísku tilliti við lyf sem umbrotna eftir þessum efnaferlum eru ólíklegar.

Ferjurannsóknir *in vitro*

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að tívózaníð er hvorki hvarfefni né hemill fyrir flutningspróteinin MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP. Ennfremur var tívózaníð ekki *in vitro* hemill fyrir OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 og MATE2-K eða hvarfefni MRP2 og BCRP.

Tívózaníð virkar sem hemill fyrir flutningspróteinið BCRP *in vitro* í þéttu sem er líkleg til þess að takmarka áhrif BCRP-virkni í þörmum *in vivo*.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við skömmun sem er svipuð meðferðarskömmun og skipta hugsanlega máli við klínísku notkun, voru sem hér segir.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum varð vart við frábrigði í vaxandi nagtönnum (þunnar og brothættar tennur, tannmissir, bitskekkjur) þegar notaðir voru u.þ.b. 2-falt hærri skammtar en jafngildur skammtur útreiknaður fyrir menn og ofstækkun kastþynnu sást þegar notaðir voru u.þ.b. 0,7- til 7-falt hærri skammtar en jafngildur skammtur útreiknaður fyrir menn. Tívózaníð reyndist valda ofstækkun kastþynnu og algerri vöntun á virkum gulbúum og á þroskun eggþúa hjá cynomolgus-öpum við skömmun sem jafngildir ráðlagðri meðferðarskömmun.

Æxlun, stökkbreytandi áhrif, skerðing á frjósemi

Tívózaníð getur skert frjósemi hjá mönnum. Í forklínískum rannsóknum, þar sem metnar voru fengi- og frjósemibreytur hjá karlkyns rottum ollu skammtar sem voru > 2-falt hærri en ráðlagður meðferðarskammtur aukinni þyngd á eistnalyppum og eistum sem hafði í för með sér ófrjósemi.

Aukinnar þyngdar á eistum varð vart við skammt sem var 7-falt hærri en ráðlagður meðferðarskammtur. Hjá kvenkyns rottum varð vart við fjölgun á ólífvænum fósturum við skammt sem var 0,7-faldur ráðlagður meðferðarskammtur, en skammtar sem voru ≥ 2 faldur ráðlagður meðferðarskammtur ollu ófrjósemi.

Tívózaníð reyndist valda vansköpunum og hafa eiturverkanir á fósturvísi og fóstur hjá ungafullum rottum við skammta sem voru 5-falt lægri en ráðlagður meðferðarskammtur (miðað við 60 kg karl/konu). Rannsóknir á ungafullum kaninum sýndu hvorki áhrif á heilsu mæðra né á þroskun fósturvísa eða fóstura við skömmun sem var u.þ.b. 0,6-föld ráðlögð meðferðarskömmun hjá mönnum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum tívózaníðs hafa ekki verið gerðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Fotivda 890 míkrogrömm hörð hylki

Innihald hylkis

Mannitól

Magnesiumsterat

Hylkisskel

Gelatín

Títantvíoxíð (E171)

Indígókarmín (E132)

Gult járnnoxíð (E172)

Prentblek (gult)
Gljálakk
Própýlenglýkól
Sterk ammóníaklausn
Títantvíoxíð (E171)
Álborið tartrasín (E102)

Prentblek (blátt)
Gljálakk
Própýlenglýkól
Sterk ammóníaklausn
Álborið indígókarmín (E132)

Fotivda 1340 míkrogrömm hörð hylki

Innihald hylkis
Mannitól
Magnesíumsterat

Hylkisskel
Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)

Prentblek (blátt)
Gljálakk
Própýlenglýkól
Sterk ammóníaklausn
Álborið indígókarmín (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið lyfjaglassið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvít lyfjaglas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggislokun sem inniheldur 21 hart hylki.
Hver pakkning inniheldur 1 lyfjaglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Fotivda 890 míkrogrömm hörð hylki
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 míkrogrömm hörð hylki
EU/1/17/1215/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. ágúst 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15/07/2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Fotivda 890 míkrogrömm hörð hylki
tívózaníb

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur tívózaníb hýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 890 míkrogrömmum af tívózaníbi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur tartrasín. Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

21 hart hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið lyfjaglassið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1215/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fotivda 890 míkrogrömm

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á LYFJAGLAS

1. HEITI LYFS

Fotivda 890 míkrogrömm hörð hylki
tívózaníb

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur tívózaníb hýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 890 míkrogrömmum af tívózaníbi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur tartrasín. Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

21 hart hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið lyfjaglassið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Fotivda 1340 míkrogrömm hörð hylki
tívózaníb

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur tívózaníb hýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 1340 míkrogrömmum af tívózaníbi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

21 hart hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið lyfjaglassið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1215/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fotivda 1340 míkrogrömm

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á LYFJAGLAS

1. HEITI LYFS

Fotivda 1340 míkrogrömm hörð hylki
tívózaníb

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur tívózaníb hýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 1340 míkrogrömmum af tívózaníbi.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

21 hart hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið lyfjaglassið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA
--

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI
--

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ
--

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Fotivda 890 míkrogrömm hörð hylki
Fotivda 1340 míkrogrömm hörð hylki
tívózaníb

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Fotivda og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Fotivda
3. Hvernig nota á Fotivda
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Fotivda
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Fotivda og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Fotivda er tívózaníb, sem er próteínkínasahemill. Tívózaníb dregur úr blóðflæði til æxlisins og hægir þannig á vexti og dreifingu krabbameinsfrumna. Verkun þess byggist á hömlun á virkni próteins sem kallast æðapelsvaxtarþáttur. Hömlun á virkni æðapelsvaxtarþáttar kemur í veg fyrir myndun nýrra blóðæða.

Fotivda er notað til meðferðar hjá fullorðnum með langt gengið nýrnakrabbamein. Það er notað þegar aðrar meðferðir, eins og interferón-alfa eða interleukín-2, hafa annaðhvort ekki enn verið notaðar eða hafa ekki hjálpað til við að stöðva sjúkdóminn.

2. Áður en byrjað er að nota Fotivda

Ekki má nota Fotivda:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tívózaníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef notuð er Jóhannesarjurt (sem kallast einnig *Hypericum perforatum*, jurtalyf sem er notað til meðferðar við þunglyndi og kvíða).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Fotivda er notað:

- ef fyrir hendi er **of hár blóðþrýstingur**. Fotivda getur hækkað blóðþrýsting. Læknirinn mun fylgjast reglulega með blóðþrýstingi og gæti, ef hann er of hár, annaðhvort gefið lyf til þess að lækka hann eða lækkað skammtinn af Fotivda. Ef blóðþrýstingurinn helst hins vegar of hár gæti læknirinn ákveðið að gera hlé á meðferðinni með Fotivda eða stöðva hana. Ef nú þegar eru tekin lyf til meðferðar við of háum blóðþrýstingi og læknirinn lækkar skammtinn af Fotivda, eða gerir hlé á meðferðinni eða stöðvar hana, verður haft reglulegt eftirlit með því hvort blóðþrýstingur verður of lágur.

- ef þú ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg.
- ef fyrir hendi hafa verið vandamál með **blóðtappa**.
Meðferð með Fotivda getur aukið hættuna á að fá blóðtappa (blóðsega) í æðar, sem gæti losnað og borist með blóðrásinni og þannig stíflað aðra æð.
Látið lækinn vita ef eitthvað af eftirfarandi hefur einhvern tíma komið fyrir:
 - blóðtappi í lungum (með hósta, brjóstverk, skyndilegri mæði eða blóðhósta)
 - blóðtappi í fót- eða handleggjum, auga eða heila (með verkjum eða þrota í hand- eða fótleggjum, sjónskerðingu eða breytingum á andlegu ástandi)
 - heilablóðfall eða einkenni um smávægilegt heilablóðfall (skammvinnt blóðþurrðarkast)
 - hjartaáfall
 - hár blóðþrýstingur
 - sykursýki
 - meiri háttar skurðaðgerð
 - margir áverkar eins og beinbrot og skaði á innri líffærum
 - vangeta til að hreyfa sig í langan tíma
 - hjartabilun, sem getur valdið mæði eða þrota á ökkulum
 - vangeta til að anda, blámi á húð, fingurgómum eða vörum, eirðarleysi, kvíði, ringlun, breyting á meðvitund eða rænu, hröð og grunn öndun, hraður hjartsláttur eða óhófleg svitamyndun.
- ef eitthvert af eftirtöldum einkennum er eða hefur verið fyrir hendi eða ef notuð er meðferð við hjartabilun:
 - mæði við áreynslu eða í útafliggjandi stöðu
 - að vera veikburða og þreyttur
 - þroti (bjúgur) í fótleggjum, ökkulum og fótum
 - minnkuð geta til líkamsáreynslu
 - þrálátur hósti eða blísturshljóð í öndunarfærum með hvítu eða bleiku, blóðskotnu öndunarfæraslími
 Fylgst verður með einkennum um hjartabilun á meðan lyfið er tekið. Ef nauðsyn krefur gæti lækinn lækkað skammtinn af Fotivda, eða gert hlé á meðferðinni eða stöðvað hana.
- ef fyrir hendi er **óeðlilegur hraði og taktur á hjartslætti (hjartsláttartruflun)** eða notuð er meðferð við slíkum hjartsláttartruflunum. Lækinn mun fylgjast með verkun Fotivda á hjartað með því að taka línurit yfir rafræna virkni hjartans (hjartarafrit) eða með því að mæla kalsíum-, magnesíum- og kalíumgildi í blóði meðan á meðferð stendur.
- ef fyrir hendi eru **lifrarvandamál**.
Lækinn mun fylgjast reglulega með því hversu vel lifrin starfar, bæði fyrir meðferð með Fotivda og meðan á henni stendur (t.d. með blóðprufum), og ef nauðsyn krefur gæti þurft að draga úr hversu oft lyfið er gefið.
- ef fyrir hendi eru **skjaldkirtilsvandamál** eða **notuð eru lyf til meðferðar við skjaldkirtilssjúkdómi**.
Meðferð með Fotivda getur valdið því að skjaldkirtillinn starfi verr en venjulega. Lækinn mun fylgjast reglulega með því hversu vel skjaldkirtillinn starfar bæði fyrir meðferð með Fotivda og meðan á henni stendur (t.d. með blóðprufum).

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum meðan Fotivda er notað:

- ef vart verður við **mæði eða þrota á ökkulum**.
Látið lækinn tafarlaust vita því þetta geta verið einkenni um hjartabilun. Lækinn mun fylgjast með slíkum einkennum og eftir því hversu alvarleg þau eru gæti hann lækkað skammtinn af Fotivda, eða gert hlé á meðferðinni með Fotivda eða stöðvað hana.

- ef komið hafa upp vandamál varðandi **blæðingu**.
Meðferð með Fotivda getur aukið hættuna á blæðingu. Ef vart verður við blæðingarvandamál (með sársaukafullum og þöndum maga (kviði), blóðuppköstum, blóðhósta, svörtum hægðum, blóði í þvagi, höfuðverk eða breytingum á andlegu ástandi) þarf að láta lækninn tafarlaust vita. Stöðva gæti þurft meðferðina með Fotivda tímabundið.
- ef próf frá rannsóknarstofu sýna að fyrir hendi sé **prótein í þvagi**.
Læknirinn mun hafa eftirlit með því við upphaf meðferðar og meðan á henni stendur. Eftir því hverjar niðurstöðurnar verða gæti læknirinn lækkað skammtinn af Fotivda, eða gert hlé á meðferðinni eða stöðvað hana.
- ef fyrir hendi er heilasjúkdómur, sem kallast **afturkræft aftara heilakvillaheilkenni**.
Látið lækninn tafarlaust vita ef fram koma einkenni á borð við höfuðverk, flog, orkuskort, ringlun, blindu eða aðrar sjón- eða taugatruflanir eins og máttleysi í hand- eða fótlegg. Ef afturkræft aftara heilakvillaheilkenni er sjúkdómsgreint mun læknirinn stöðva meðferð með Fotivda.
- ef **húðin í lófunum eða á iljunum** verður þurr, sprungin, hreistruð, flagnandi eða með stingjum eða náladoða.
Þetta geta verið einkenni um sjúkdóm sem kallast handa- og fótaheilkenni. Læknirinn mun veita meðferð við þessu heilkenni og eftir því hversu alvarleg einkennin eru gæti hann lækkað skammtinn af Fotivda, eða gert hlé á meðferðinni eða stöðvað hana.
- ef fyrir hendi eru einkenni um **rof eða fistil í meltingarvegi** (þ.e. myndun gats á maga eða þörmum eða myndun óeðlilegra ganga milli hluta af þörmunum) eins og alvarlegur magaverkur, kuldaþrollur, sóthiti, ógleði, uppköst eða sársaukafull þarmastífla, niðurgangur eða blæðing úr endaparmi.
Læknirinn mun fylgjast reglulega með því hvort slík einkenni komi fram meðan á meðferð með Fotivda stendur.
- ef nauðsynlegt reynist að gangast undir **uppskurð eða annars konar skurðaðgerð**.
Læknirinn gæti mælt með því að hætta að taka Fotivda tímabundið, ef gangast þarf undir uppskurð eða annars konar skurðaðgerð, því lyfið gæti haft áhrif á það hvernig sár gróa.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum undir 18 ára aldri Fotivda. Þetta lyf hefur ekki verið rannsakað hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Fotivda

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þar með teljast jurtalyf og önnur lyf sem keypt hafa verið án lyfseðils.

Samtímis notkun sumra lyfja getur valdið því að Fotivda verki ekki eins vel. Látið lækninn vita ef einhver af eftirtöldum lyfjum eru tekin. Hann gæti ákveðið að breyta lyfjagjöfni:

- dexametasón (barksteri til þess að draga úr bólgu og meðhöndla raskanir á ónæmiskerfinu);
- rósuvastatín (lyf sem er notað til þess að hjálpa til við að lækka kólesterólgildi í blóði);
- fenóbarbital, fenýtóín, karbamazepín (notuð til meðferðar við flogaveiki);
- nafcillín, rífampicín, rífabútín, rífapentín (sýklalyf);
- Jóhannesarjurt (sem kallast einnig *Hypericum perforatum*, jurtalyf sem er notað til meðferðar við þunglyndi og kvíða) því þetta jurtalyf má ekki nota samtímis Fotivda.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

- **Ekki má taka Fotivda á meðgöngu.** Láta þarf lækinn vita og hann mun þá ræða um áhættuna af því að taka Fotivda bæði fyrir þig og barnið.
- Bæði þú og maki þinn verðið **að nota örugga getnaðarvörn**. Ef þú eða maki þinn notið hormónagetnaðarvarnir (pilluna, vefjalyf eða plástur) **verður þú að nota aukalega tálmaðarvörn (hindrunarvörn án hormóna)** meðan á allri meðferðinni stendur og í einn mánuð til viðbótar eftir að henni lýkur.
- **Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Fotivda stendur** því ekki er þekkt hvort virka innihaldsefnið í Fotivda berst í brjóstamjólk. Láta þarf lækinn vita ef stunduð er brjóstagjöf.
- Ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, þar sem Fotivda getur haft áhrif á **frjósemi** karla og kvenna.

Akstur og notkun véla

Fotivda getur valdið aukaverkunum sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Forðast ber að aka eða nota vélar ef vart verður við slappleika, þreytu eða sundl. Sjá einnig kafla 4: „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Fotivda inniheldur tartrasín (E102)

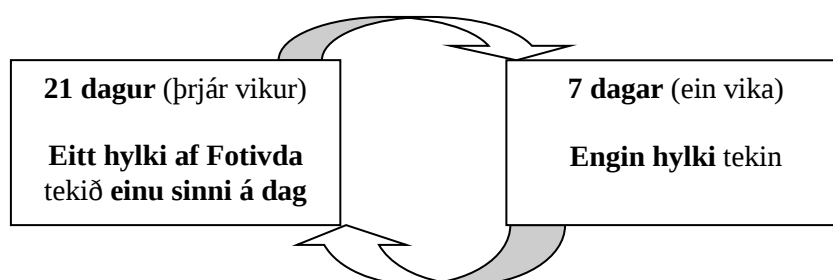
Prentblekið sem er notað á 890 míkrogramma hylki af Fotivda inniheldur tartrasín (E102), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Fotivda

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður skammtur er eitt 1340 míkrogramma hylki af Fotivda, tekið einu sinni á dag í 21 dag (3 vikur) með 7 daga (1 viku) hléi í kjölfarið þar sem engin hylki eru tekin. Þessar fjögurra vikna meðferðarlötu eru síðan endurteknar.



Læknirinn mun fylgjast reglulega með þér og venjan er að halda áfram að taka Fotivda eins lengi og það skilar árangri og ekki verður vart við óásættanlegar aukaverkanir.

Lækkaður skammtur

Ef vart verður við alvarlegar aukaverkanir gæti lækinn ákveðið að gera hlé á meðferðinni með Fotivda og/eða lækka skammtinn í:

Eitt 890 míkrogramma hylki af Fotivda, tekið einu sinni á dag í 21 dag (3 vikur) með 7 daga (1 viku) hléi í kjölfarið þar sem engin hylki eru tekin.

Þessar fjögurra vikna meðferðarlötu eru síðan endurteknar.

Lifrarvandamál

Ef fyrir hendi eru **lifrarvandamál** gæti lækinn fækkað hversu oft skammtur er tekinn yfir í annan

hvern dag (þ.e. eitt 1340 míkrogramma hylki annan hvern dag).

Notkun Fotivda með mat eða drykk

Taka verður Fotivda með glasi af vatni og taka má það hvort sem er með eða án matar. Kyngið hylkinu heilu. Ekki má tyggja, leysa upp eða opna hylkið áður en því er kyngt.

Ef tekinn er stærri skammtur af Fotivda en mælt er fyrir um

Látið lækinn tafarlaust vita ef farið hefur verið fram úr ávísuðum skammti, sem er 1 hylki á dag. Ef tekið er of mikið af Fotivda aukast líkurnar á aukaverkunum eða á því að þær verði alvarlegri, einkum hár blóðþrýstingur. Leitið **læknishjálpar tafarlaust** ef vart verður við ringlun, breytingar á andlegu ástandi eða höfuðverki. Þetta eru allt einkenni um of háan blóðþrýsting.

Ef gleymist að taka Fotivda

Ef gleymst hefur að taka hylki má **ekki** taka hylki til þess að bæta það upp. Haldið bara áfram að taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp hylki sem gleymst hefur að taka.

Ef kastað er upp eftir að Fotivda er tekið má **ekki** taka hylki til þess að bæta það upp. Haldið bara áfram að taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota Fotivda

Ekki má hætta að taka þetta lyf nema samkvæmt fyrirmælum læknis. Ef hætt er að taka hylkin gæti sjúkdómurinn versnað.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Of hár blóðþrýstingur er alvarlegasta aukaverkunin og hann er jafnframt mjög algeng aukaverkun (sjá einnig í kafla 2: „*Varnaðarorð og varúðarreglur*“).

Látið lækinn tafarlaust vita ef grunur leikur á **of háum blóðþrýstingi**. Meðal einkenna eru alvarlegir höfuðverkir, þokusjón, mæði og breytingar á andlegu ástandi, eins og kvíði, ringlun og vistarfirring.

Læknirinn mun fylgjast reglulega með blóðþrýstingi meðan á meðferð með Fotivda stendur. Ef blóðþrýstingur verður of hár gæti læknirinn ávísað lyfi til meðferðar við háum blóðþrýstingi, lækkað skammtinn af Fotivda eða stöðvað meðferðina með Fotivda.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af 10 einstaklingum)

- Talörðugleikar.
- Niðurgangur.
- Minnkuð matarlyst; þyngdartap.
- Höfuðverkur.
- Öndunarörðugleikar; mæði við líkamsáreynslu; hósti.
- Þreyta; óvenjulegur slappleiki; verkir (þ.m.t. í munni, beinum, útlimum, síðu, nára, æxli).
- Munnbólga; vægur verkur eða óþægindi í munni; ógleði; verkir, óþægindi og herpingur í kviði.
- Handa- og fótaheilkenni með húðroða, þrota, dofa og húðflögnun í lófum og á iljum.
- Bakverkir.

- Þreyta og orkuskortur.

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum)

- Vanvirkur skjaldkirtill, sem getur valdið einkennum á borð við þreytu, svefndruna, vöðvaslappleika, hægan hjartslátt, þyngdaraukningu.
- Svefnleysi.
- Taugaskaði, þ.m.t. dofi, náladofi, viðkvæm húð eða dofi og slappleiki í hand- og fótleggjum.
- Sjónvandamál, þ.á m. þokusjón.
- Hraður hjartsláttur; herpingur í brjóstakassa; hjartaáfall/minnkað blóðflæði til hjartans; blóðtappi í slagæð (blóðæð).
- Blóðtappi í lunga. Meðal einkenna eru hósti, brjóstverkir, skyndileg mæði eða blóðhósti.
- Blóðtappi í djúplægri bláæð, eins og í fótlegg.
- Mjög hár blóðþrýstingur, sem leiðir til heilablóðfalls; húðroði.
- Blóðnasir; nefrennsli; nefstífla.
- Uppþemba; brjóstsviði; örðugleikar eða sársauki við að kyngja; eymsli í kverkum; magapemba; þroti og sársauki í tungu; bólga, sársauki og/eða blæðing í tannholdi.
- Breytt bragðskyn eða tapað bragðskyn.
- Sundl; suð í eyrum; sundl og tilfinning um að allt hringsnúist (svimi).
- Blæðing, t.d. í heila, frá munni, tannholdi, lungum, maga, sárum í meltingarvegi, kynfærum kvenna, endaparmsopi, nýrnaheitu.
- Blóðhósti; blóðuppköst.
- Fölvi og þreyta vegna óhóflegrar blæðingar.
- Uppköst; meltingartregða; hægðatregða; munnpurrkur.
- Kláði í húð; útbrot; kláði um líkamann; húðflögnun; þurr húð; hárlos; roði í húð, þ.m.t. á höndum og líkama; þrymlabólur.
- Sótthiti; brjóstverkur; þroti á fótum og fótleggjum; kuldahrollur og lágur líkamshiti.
- Liðverkir; vöðvaverkir.
- Aukið magn af próteini í þvagi.
- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknunum sem varða lifur, bris, nýru og skjaldkirtil.
- Brisbólga sem veldur alvarlegum kviðverkum sem getur leitt yfir í bakið.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af 100 einstaklingum)

- Útbrot með grefttri; sveppasýkingar.
- Marblettir við minnsta tilefni, blæðingar í húð.
- Ofvirkur skjaldkirtill (sem getur valdið einkennum á borð við aukna matarlyst, þyngdartap, óþol gagnvart hita, aukna svitamyndun, skjálfta, hraðan hjartslátt); stækkaður skjaldkirtill.
- Fjölgun rauðra blóðkorna.
- Minnistap.
- Tímabundin minnkun á blóðflæði til heila.
- Tárivot augu.
- Stífluð eyru.
- Skortur á blóðflæði gegnum kransæðar hjartans.
- Ætisár í smáþörmum.
- Roði, þroti og eymsli í húð; blöðrumyndun á húð; óhófleg svitamyndun; ofsakláði.
- Vöðvaslappleiki.
- Þroti eða erting í slímhúðum.
- Óeðlilegt hjartarafrit (hjartalínurit), hraður og/eða óreglulegur hjartsláttur.
- Hjartabilun. Meðal einkenna eru mæði eða þroti á ökkum. Þroti í lungum sem stafar af vökvasöfnun.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni. Meðal einkenna eru höfuðverkur, flog, orkuskortur, ringlun, blindi eða aðrar sjón- og taugatruflanir.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Fotivda

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið lyfjaglassið vel lokað til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Fotivda inniheldur

Fotivda 890 míkrogrömm hörð hylki

Virka innihaldsefnið er tívózaníb. Hvert hylki inniheldur tívózaníb hýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 890 míkrogrömmum af tívózaníbi.

Önnur innihaldsefni eru:

- *Innihald hylkis:* mannitol, magnesíumsterat.
- *Hylkishúð:* gelatín, titantvíoxíð (E171), indígókarmín (E132), gult járnnoxíð (E172).
- *Prentblek, gult:* gljálakk, própýlenglýkól, sterk ammóníaklausn, titantvíoxíð (E171), álborið tartrasín (E102) (sjá kafla 2 „Fotivda inniheldur tartrasín (E102)“).
- *Prentblek, blátt:* gljálakk, própýlenglýkól, sterk ammóníaklausn, álborið indígókarmín (E132).

Fotivda 1340 míkrogrömm hörð hylki

Virka innihaldsefnið er tívózaníb. Hvert hylki inniheldur tívózaníb hýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 1340 míkrogrömmum af tívózaníbi.

Önnur innihaldsefni eru:

- *Innihald hylkis:* mannitol, magnesíumsterat.
- *Hylkishúð:* gelatín, titantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172).
- *Prentblek, blátt:* gljálakk, própýlenglýkól, sterk ammóníaklausn, álborið indígókarmín (E132).

Lýsing á útliti Fotivda og pakkningastærðir

Fotivda 890 mg hörð hylki eru með dökkbláu, ógagnsæju hylkisloki og skærgulum, ógagnsæjum hylkisbelg, með „TIVZ“ áprentuðu með gulu bleki á hylkislokið og „LD“ áprentuðu með dökkbláu bleki á hylkisbelginn.

Fotivda 1340 mg hörð hylki eru með skærgulu, ógagnsæju hylkisloki og skærgulum, ógagnsæjum hylkisbelg, með „TIVZ“ áprentuðu með dökkbláu bleki á hylkislokið og „SD“ áprentuðu með dökkbláu bleki á hylkisbelginn.

Fotivda 890 míkrogrömm og Fotivda 1340 míkrogrömm fást í öskjum með 21 hylki í lyfjaglassi úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggislokun.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.