

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fotivda 890 mikrogramų kietosios kapsulės
Fotivda 1340 mikrogramų kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Fotivda 890 mikrogramų kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra tivozanibo hidrochlorido monohidrato, kuris atitinka 890 mikrogramų tivozanibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra tartrazino (E102) pėdsakų (8-12 % geltono spausdinimo rašalo sudėties) (žr. 4.4 skyrių).

Fotivda 1340 mikrogramų kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra tivozanibo hidrochlorido monohidrato, kuris atitinka 1340 mikrogramų tivozanibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Fotivda 890 mikrogramų kietosios kapsulės

Kietoji kapsulė su tamsiai mėlynu nepermatomu dangteliu ir ryškiai geltonu nepermatomu korpusu, ant dangtelio geltonu rašalu atspausdinta „TIVZ“, o ant korpuso tamsiai mėlynu rašalu – „LD“.

Fotivda 1340 mikrogramų kietosios kapsulės

Kietoji kapsulė su ryškiai geltonu nepermatomu dangteliu ir ryškiai geltonu nepermatomu korpusu, ant dangtelio tamsiai mėlynu rašalu atspausdinta „TIVZ“, o ant korpuso tamsiai mėlynu rašalu – „SD“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Fotivda yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių išplitusia inkstų ląstelių karcinoma (ILK), pirmaeiliam gydymui bei negydytų kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių (KEAFR, angl. VEGFR) bei mTOR kelio inhibitoriais suaugusių pacientų, kuriems liga progresavo po vienos ankstesnės išplitusios ILK terapijos citokinais, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Fotivda vartojimą turi prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo nuo vėžio taikymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama tivozanibo dozė yra 1340 mikrogramų kartą per dieną 21 dieną, po to turi būti 7 dienų pertrauka – tai sudaro vieną 4 savaitių užbaigtą gydymo ciklą.

Šis gydymo kursas turi būti tęsiamas, kol liga progresuoja arba iki nepriimtino toksiškumo.

Per 1 dieną galima suvartoti ne daugiau vienos Fotivda dozės.

Dozės keitimas

Pasireiškus nepageidaujamam poveikiui gydymą tivozanibu gali reikėti laikinai pertraukti ir (arba) sumažinti vaistinio preparato dozę (žr. 4.4 skyrių). pagrindžiamojo tyrimo metu 3 laipsnio reiškinių atveju dozė buvo sumažinta, o 4 laipsnio reiškinių atveju gydymas buvo pertrauktas.

Jei būtina, tivozanibo dozę galima sumažinti iki 890 mikrogramų kartą per dieną 21 dieną, po to turi būti 7 dienų pertrauka.

Praleidus dozę

Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Kita dozė turi būti vartojama numatytu jos laiku.

Išvėmus dozę, naujos dozės vartoti negalima. Kita dozė turi būti vartojama numatytu jos laiku.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Tivozanibo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra. Tivozanibas nėra skirtas vaikų populiacijai išplitusios inkstų ląstelių karcinomos indikacijai.

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresniems pacientams dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Rekomenduojama atsargiai skirti vaistinio preparato pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir dializuojamiems pacientams, nes šioje pacientų populiacijoje nėra jokios tivozanibo taikymo patirties.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Prieš pradėdant gydymą tivozanibu ir jo metu visiems pacientams būtina atlikti kepenų funkcijos tyrimą, įskaitant alaninaminotransferazės (ALT), aspartataminotransferazės (AST), bilirubino ir šarminės fosfatazės (ŠF) rodiklius.

Nerekomenduojama skirti tivozanibo pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, galima skirti tik vieną tivozanibo 1340 mikrogramų kapsulę kas antrą dieną, nes kasdienė ekspozicija 1340 mikrogramų dozei padidintų nepageidaujamų reakcijų riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, tivozanibo dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, tivozanibo reikia skirti atsargiai bei atidžiai stebėti jo toleravimą.

Vartojimo metodas

Fotivda skirtas vartoti per burną.

Fotivda galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių). Kapsules reikia nuryti užgeriant stikline vandens, jų negalima atidaryti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su vaistažolių preparatais, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*) (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipertenzija

Tivozanibo klinikinių tyrimų metu pasireiškė hipertenzija (įskaitant išliekančią sunkią hipertenziją) (žr. 4.8 skyrių). Maždaug trečdaliui pacientų hipertenzija pasireiškė per pirmus 2 gydymo mėnesius. Prieš pradėdant gydymą tivozanibu kraujo spaudimas turi būti gerai kontroliuojamas. Gydymo metu būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškė hipertenzija, o jai pasireiškus taikyti įprastą antihipertenzinį gydymą. Jei nepaisant antihipertenzinio gydymo išlieka sunki hipertenzija, reikia sumažinti tivozanibo dozę arba nutraukti gydymą ir, suvaldžius kraujospūdį bei atsižvelgus į klinikines aplinkybes, pradėti gydymą iš naujo taikant mažesnę dozę (žr. 4.2 skyrių). Turi būti apsvarstytas gydymo nutraukimas išliekančios sunkios hipertenzijos, užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromo (žr. toliau) ar kitų hipertenzijos komplikacijų atveju. Pertraukus ar nutraukus tivozanibo vartojimą, antihipertenziniais vaistiniais preparatais gydomi pacientai turi būti vis tiek stebimi dėl hipertenzijos.

Arterijų tromboembolijos reiškiniai

Tivozanibo klinikinių tyrimų metu buvo arterijų tromboembolijos reiškinių (ATR) (žr. 4.8 skyrių). ATR rizikos faktoriai apima piktybinę ligą, vyresnį nei 65 m. amžių, hipertenziją, cukrinį diabetą, rūkymą, hipercholesterolemiją ir buvusią tromboembolinę ligą. Tivozanibas nėra tirtas pacientams, kuriems ATR buvo 6 mėn. laikotarpiu iki klinikinio tyrimo pradžios. Pacientams, kurie yra patyrę ar kuriems gresia patirti ATR (pvz., miokardo infarktą, insultą), tivozanibo turi būti skiriama atsargiai.

Venų tromboembolijos reiškiniai

Tivozanibo klinikinių tyrimų metu buvo venų tromboembolijos reiškinių (VTR), įskaitant plaučių emboliją ir giliųjų venų trombozę (žr. 4.8 skyrių). VTR rizikos faktoriai apima sudėtingas chirurgines operacijas, daugybinės traumas, buvusius VTR, vyresnį amžių, nutukimą, širdies ar plaučių nepakankamumą ir užsitęsusi nejudrumą. Tivozanibas nėra tirtas pacientams, kuriems VTR buvo 6 mėn. laikotarpiu iki klinikinio tyrimo pradžios. Sprendimą dėl gydymo, ypač pacientų, kuriems gresia VTR, reikia priimti individualiai įvertinus galimą naudą ir žalą.

Širdies nepakankamumas

ILK pacientų monoterapijos tivozanibu klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie širdies nepakankamumo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Gydant tivozanibu būtina stebėti, ar pacientams nesireiškia širdies nepakankamumo požymių ar simptomų. Širdies nepakankamumo reiškinių valdymui gali reikėti pertraukti ar visiškai nutraukti gydymą tivozanibu ir (arba) sumažinti tivozanibo dozę bei gydyti galimas širdies nepakankamumo priežastis, pvz., hipertenziją.

Kraujavimas

Tivozanibo klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie kraujavimo reiškinius (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kurie yra patyrę ar kuriems gresia patirti kraujavimą, tivozanibo būtina skirti atsargiai. Jei bet kokiam kraujavimui reikalinga medicininė intervencija, gydymas tivozanibu turi būti laikinai nutrauktas.

Proteinurija

Tivozanibo klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie proteinuriją (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama stebėti proteinurijos požymius prieš pradėdant gydymą ir reguliariai jo metu. Tivozanibo dozę reikia sumažinti arba gydymą laikinai pertraukti pacientams, kuriems nustatoma 2 laipsnio ($> 1,0$ – $3,4$ g per 24 val.) ar 3 laipsnio ($\geq 3,5$ g per 24 val) proteinurija (pagal JAV Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminijos kriterijus [NCI CTCAE]). Jeigu pacientui išsivysto 4 laipsnio proteinurija (nefrozės sindromas), gydymas tivozanibu yra nutraukiamas. Proteinurijos rizikos faktoriai apima aukštą kraujospūdį.

Hepatotoksiškumas

Tivozanibo klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie ALT, AST aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Daugeliu ALT ir AST aktyvumo padidėjimo atvejų bilirubino kiekis nebuvo padidėjęs. Dėl galimos hepatotoksiškumo rizikos, prieš pradėdant gydymą tivozanibu ir reguliariai jo metu reikia stebėti AST, ALT, bilirubino ir ŠF rodiklius (žr. 4.2 skyrių).

Nerekomenduojama skirti tivozanibo pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Klinikinio tyrimo duomenimis, po gydymo tivozanibu patvirtintas vienas UGES atvejis (žr. 4.8 skyrių). UGES yra neurologinis sutrikimas, kuris gali pasireikšti galvos skausmu, priepuoliais, letargija, sumišimu, apakimu ar kitais regos ir neurologiniais sutrikimais. Gali būti nuo lengvos iki sunkios hipertenzijos požymių. UGES diagnozę būtina patvirtinti magnetinio rezonanso tyrimu. Pacientų, kuriems pasireiškia UGES požymių ar simptomų, gydymą tivozanibu būtina nutraukti. Nėra duomenų apie pacientų, patyrusių UGES, gydymo tivozanibu atnaujinimo saugumą, todėl tokiems pacientams vartoti šio vaistinio preparato reikia atsargiai.

Plaštakų ir pėdų odos reakcija (PPOR)

Tivozanibo klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie plaštakų ir pėdų odos reakcijas (eritrodisestezijos) atvejus. Penkiuose inkstų ląstelių karcinomos monoterapijos klinikinių tyrimuose dauguma nustatytų reiškinių buvo 1 arba 2 laipsnio pagal CTC (3 ar aukštesnio laipsnio reiškinių pastebėta < 2 % pacientų, gydytų tivozanibu), taip pat nenustatyta jokių sunkių reiškinių (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia PPOR, galima taikyti vietinį gydymą simptomams lengvinti, apsvaistant poreikį laikinai pertraukti gydymą tivozanibu ir (arba) sumažinti jo dozę, o sunkiais ir išliekančios reakcijos atvejais – visiškai nutraukti gydymą.

QT intervalo pailgėjimas

Tivozanibo klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie QT ir (arba) QT(koreguoto) intervalo pailgėjimą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). QT ir (arba) QT(koreguoto) intervalo pailgėjimas gali didinti širdies skilvelių aritmijos riziką. Pacientams, patyrusiems QT intervalo pailgėjimą ar sergantiems kitomis širdies ligomis bei vartojantiems vaistinių preparatų, kurie gali sukelti QT intervalo pailgėjimą, rekomenduojama tivozanibo vartoti atsargiai. Rekomenduojama prieš gydymą ir reguliariai jo metu atlikti elektrokardiogramą ir palaikyti normos ribose elektrolitus (kalci, magnį, kali).

Virškinimo trakto (VT) prakiurimas ir fistulės susiformavimas

Gydymo tivozanibu metu rekomenduojama reguliariai stebėti VT prakiurimo ar fistulės formavimosi požymius ir pacientams, kuriems gresia virškinimo trakto prakiurimo ar fistulės formavimosi rizika, tivozanibo vartoti atsargiai.

Žaizdos gijimo komplikacijos

Pacientams, kuriems atliekamos sudėtingos chirurginės operacijos, atsargumo sumetimais rekomenduojama laikinai pertraukti gydymą tivozanibu. Sprendimas dėl gydymo tivozanibu atnaujinimo po operacijos turi būti grindžiamas klinikiniu tinkamo žaizdos gijimo įvertinimu.

Hipotirozė

Tivozanibo klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie hipotirozę (žr. 4.8 skyrių). Hipotirozė buvo pastebėta bet kuriuo gydymo tivozanibu laiku. Ankstyviausiai jis pasireiškė praėjus 2 mėn. nuo gydymo pradžios. Hipotirozės rizikos faktoriai apima buvusius hipotirozės atvejus bei antitirodinių vaistinių preparatų vartojimą. Rekomenduojama stebėti skydliaukės funkciją prieš pradedant gydymą ir reguliariai jo metu. Hipotirozę reikia gydyti taikant įprastus gydymo metodus.

Senyvi pacientai

Disfonijos, viduriavimo, nuovargio, svorio kritimo, apetito sumažėjimo ir hipotirozės atvejai dažniau pasireiškė vyresniems nei 65 m. pacientams. Sveikatos priežiūros specialistai turi žinoti, kad senyviems pacientams gali būti didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika.

Tartrazinas

Fotivda 890 mikrogramų kietosiose kapsulėse yra tartrazino (E102), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš

pradedant gydyti Fotivda, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartoti kartu negalima

Negalima vartoti vaistažolių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*). Jei pacientas jau vartoja paprastosios jonažolės preparatų, prieš pradedant gydymą tivozanibu jų vartojimą reikia nutraukti. Paprastosios jonažolės indukuojantis poveikis gali išsilaikyti mažiausiai dar 2 savaites nutraukus jos preparatų vartojimą (žr. 4.3 skyrių).

Stiprūs CYP3A4 induktoriai

Klinikiniame tyrime su sveikais savanoriais tuo pačiu metu paskyrus vieną 1340 mikrogramų tivozanibo dozę su stipriu CYP3A4 induktoriumi, esant nusistovėjusiai šio vaistinio preparato pusiausvyrinei apykaitai (600 mg rifampino kartą per dieną), vidutinė tivozanibo pusinio gyvavimo trukmė sumažėjo nuo 121 val. iki 54 val. Tai buvo susieta su vienos dozės $AUC_{0-\infty}$ (ploto po kreive) sumažėjimu 48 %, palyginti su $AUC_{0-\infty}$ nevartojus rifampino. Vidutinis C_{max} ir AUC_{0-24hr} žymiai nepasikeitė (atitinkamai padidėjo 8 % ir sumažėjo 6 %). Stiprių CYP3A4 induktorių poveikis kartotinėms kasdienėms tivozanibo dozėms nėra ištirtas, tačiau vidutinis laikas, per kurį nusistovi tivozanibo pusiausvyrinė apykaita ir vidutinė tivozanibo koncentracija serume nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai potencialiai gali sumažėti dėl sutrumpėjusio pusinio gyvavimo laiko. Rekomenduojama atsargiai skirti stiprių CYP3A4 induktorių kartu su tivozanibu. Nesitikima, kad vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai darytų kliniškai reikšmingą poveikį tivozanibo ekspozicijai.

CYP3A4 inhibitoriai

Klinikiniame tyrime su sveikais savanoriais kartu vartojant tivozanibo ir stipraus CYP3A4 induktoriaus ketokonazolo (400 mg kartą per dieną), tivozanibo koncentracija serume (C_{max} arba AUC) nepakito; todėl nesitikima, kad CYP3A4 inhibitoriai darytų poveikį tivozanibo ekspozicijai.

Vaistai, kurių absorbciją žarnyne riboja krūties vėžio atsparumo baltymas (KVAB, angl. BCRP)

Tivozanibas yra krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) inhibitorius *in vitro*, tačiau tokių duomenų klinikinis reikšmingumas nėra žinomas (žr. 5.2 skyrių). Jei tivozanibo skiriama vartoti kartu su rozuvastatinu, būtina imtis atsargumo priemonių, arba reikia skirti kito statino, kurio absorbcijos žarnyne neriboja KVAB. Pacientai, vartojantys KVAB substrato per burną su kliniškai svarbia ištekėjimo sąveika žarnyne, tivozanibo ir KVAB substrato turi vartoti su pakankamos trukmės pertrauka (pvz., 2 val.).

Kontraceptikai

Šiuo metu nėra žinoma, ar tivozanibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl moterys, vartojančios hormoninių kontraceptikų, turi taikyti ir barjerinės kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi vengti pastoti, kai yra gydomos tivozanibu. Tivozanibu gydomų vyrų partnerės gydymo laikotarpiu taip pat turi vengti nėštumo. Abiejų lyčių pacientai bei jų partneriai turi naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir bent mėnesį po gydymo. Šiuo metu nėra žinoma, ar tivozanibas gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl moterys, vartojančios hormoninių kontraceptikų, turi taikyti ir barjerinės kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie tivozanibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Tivozanibo nėštumo metu vartoti negalima. Jei tivozanibas vartojamas nėštumo metu arba pacientė pastoja gydymo metu, jai turi būti paaiškintas galimas pavojus vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar tivozanibas išsiskiria į motinos pieną, tačiau tokia galimybė yra. Kadangi yra galimybė, kad tivozanibas gali sukelti nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui, moterys turi nežindyti kol vartoja tivozanibo.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais rodo, kad gydymas tivozanibu gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tivozanibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Pacientai turi būti įspėti atsargiai vairuoti ir valdyti mechanizmus, jei gydymo tivozanibu metu jiems pasireiškia astenija, nuovargis ir (arba) galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Atliekant bendrą tivozanibo saugumo ir toleravimo vertinimą buvo įvertinti 674-ių pacientų, kuriems yra išplitusi ILK, ir kurie penkiuose pagrindiniuose ILK monoterapijos tyrimuose po pradinio bandomojo gydymo toliau buvo gydomi tivozanibu, duomenys.

Svarbiausia sunki nepageidaujama reakcija yra hipertenzija.

Dažniausiai pasireiškusios įvairaus laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo hipertenzija (47,6%), disfonija (26,9%), nuovargis (25,8%) ir viduriavimas (25,5%).

Penkių pagrindinių ILK monoterapijos tyrimų metu tivozanibo skyrimas dėl nepageidaujamų reakcijų buvo nutrauktas iš viso 20-iai pacientų (3 %) – dažniausiai dėl hipertenzijos (0,4 %), išliekančios sunkios hipertenzijos (0,3 %) ir ūminio miokardo infarkto (0,3 %). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo pertraukiamas gydymas tivozanibu arba mažinama jo dozė, buvo hipertenzija (4,7 %), viduriavimas (3,1 %) ir nuovargis (1,8 %).

Pacientams, kuriems tivozanibas buvo skirtas pradiniam gydymui, pasireiškė 3 nepageidaujamos reakcijos, kurios baigėsi mirtimi: vienu atveju kilo nekontroliuojama hipertenzija po įtariamo perdozavimo (žr. 4.9 skyrių), o dviem atvejais tiesiog pranešta apie paciento mirtį.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, kurie penkiuose pagrindiniuose ILK monoterapijos tyrimuose po pradinio bandomojo gydymo toliau buvo gydomi tivozanibu, surinktos ir išvardintos toliau pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK) ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje OSK grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardintos jų sunkumo mažėjimo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų lentelė (sąrašas pateikiamas pagal visų priešasčių nepageidaujamų reiškinių dažnį)

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos			Grybelinė infekcija Pūlingas išbėrimas		

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija	Trombocitopenija Padidėjęs hemoglobino kiekis		
Endokrininiai sutrikimai		Hipotirozė	Hipertireozė Gūžys ¹		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	Anoreksija			
Psichikos sutrikimai		Nemiga			
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Periferinė neuropatija ² Svaigulys Skonio sutrikimai ³	Praeinantysis smegenų išemijos priepuolis Atminties sutrikimas ⁴	Užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas (UGES) ⁵	
Akių sutrikimai		Regos sutrikimai ⁶	Padidėjęs ašarojimas		
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos sukimasis Spengimas ausyse	Ausų užgulimas		
Širdies sutrikimai		Miokardo infarktas (ūminis) ir (arba) išemija ⁷ Krūtinės angina Tachikardija ⁸	Plaučių edema Vainikinių arterijų nepakankamumas Pailgėjęs elektrokardiogramos QT		
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Kraujavimas ⁹ Arterijų tromboembolija ¹⁰ Venų tromboembolija ¹¹ Išliekanti sunki hipertenzija ¹² Staigus paraudimas ¹³			aneurizmos ir arterijų disekacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys ¹⁴ Kimulys Kosulys	Kraujavimas iš nosies Nosies varvėjimas Nosies užgulimas			

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmai ¹⁵ Pykinimas Viduriavimas Stomatitas ¹⁶	Pankreatitas ¹⁷ Disfagija ¹⁸ Vėmimas Gastroezofaginio reflukso liga Pilvo įtempimas Glositas ¹⁹ Gingivitas ²⁰ Dispepsija Vidurių užkietėjimas Burnos sausėjimas Vidurių pūtimas	Dvylikapirštės žarnos opa		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimas ²¹ Padidėjęs gama-gliutamiltansferazės aktyvumas Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Plaštakų ir pėdų odos sindromas (PPOS)	Odos lupimasis Eritema ²² Niežulys ²³ Plaukų slinkimas (alopecija) Išbėrimas ²⁴ Aknė ²⁵ Sausa oda	Dilgėlinė Dermatitas ²⁶ Hiperhidrozė Kseroderma		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas	Artralgija Mialgija Krūtinės skeleto ir raumenų skausmas	Raumenų silpnumas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Proteinurija Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skausmas ²⁷ Astenija Nuovargis	Krūtinės skausmas ²⁸ Drebulys ²⁹ Karščiavimas Periferinė edema	Gleivinės uždegimas		

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Tyrimai	Sumažėjęs svoris	Padidėjęs amilazės aktyvumas Padidėjęs lipazės aktyvumas Padidėjęs skydliaukės stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje			

Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal visų priežasčių nepageidaujamų reakcijų dažnumą.

Šie terminai buvo apjungti:

- 1 Gūžys, įskaitant gūžį ir difuzinį toksinį gūžį
- 2 Periferinė neuropatija apima hipertenziją, hiposteziją, mononeuropatiją, periferinę neuropatiją, periferinę sensorinę neuropatiją ir paraesteziją
- 3 Pakitęs skonis apima skonio pojūčio išnykimas, susilpnėjimą ir pakitimą
- 4 Atminties sutrikimas apima amneziją ir atminties pablogėjimą
- 5 Penkiuose tivozanibo monoterapijos ILK pacientų tyrimuose UGES atvejų nenustatyta. Vienas pacientas patyrė 4 laipsnio UGES ir hipertenziją tyrime Nr. AV-951-09-901.
- 6 Regos pablogėjimas apima neryškų matymą, vaizdo liejimąsi ir sumažėjusį regos aštrumą
- 7 Miokardo infarktas (ūminis) ir (arba) išemija apima ūmų miokardo infarktą, išemiją ir miokardo infarktą
- 8 Tachikardija apima sinusų tachikardiją, supraventrikulinę tachikardiją, tachikardiją ir paroksizminę tachikardiją
- 9 Hemoragija apima antinksčių kraujavimą, kraujavimą iš tiesiosios žarnos, gimdos kaklelio kraujavimą, dvylikapirštės žarnos opos hemoragiją, dantenų kraujavimą, vėmimą krauju, hemoraginę anemiją, hemoraginį erozinį gastritą, hemoraginį insultą, burnos kraujavimą, kraujavimą iš plaučių ir kvėpavimo takų kraujavimą
- 10 Arterinė tromboembolija apima ūminį miokardo infarktą, arterijų trombozę, klubo arterijos trombozę, išeminį insultą, miokardo infarktą ir praeinančią smegenų išemijos priepuolį
- 11 Venų tromboembolija apima giliųjų venų trombozę, venų emboliją ir plaučių emboliją
- 12 Išliekanti sunki hipertenzija apima hipertenzinę krizę
- 13 Paraudimas apima paraudimą ir karščio bangas
- 14 Dispėja apima dusulį ir dusulį užsiimant sunkia fizine veikla
- 15 Pilvo skausmas apima diskomfortą pilve, pilvo skausmą, skausmą apatinėje pilvo dalyje, skausmą viršutinėje pilvo dalyje ir pilvo tempimą
- 16 Stomatitas apima diskomfortą burnoje, burnos sutrikimus ir stomatitą
- 17 Pankreatitas apima pankreatitą ir ūminį pankreatitą
- 18 Pasunkėjęs rijimas apima rijimo sutrikimą, skausmingą rijimą ir orofaringinį skausmą
- 19 Glositas apima glositą ir glosodiniją
- 20 Gingivitas apima dantenų skausmą, dantenų sutrikimus ir dantenų kraujavimą
- 21 Padidėjusi alanino aminotransferazė (ALT) / padidėjusi aspartato aminotransferazė (AST) apima padidėjusią ALT ir padidėjusią AST
- 22 Eritema apima eritemą, plaštakų ir generalizuotą eritemą
- 23 Niežulys apima generalizuotą niežulį ir niežulį
- 24 Išbėrimas apima išbėrimą, eriteminį išbėrimą, išplitusį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, mazgelinį išbėrimą ir niežtingą išbėrimą
- 25 Aknė apima aknę ir akneforminį dermatitą
- 26 Dermatitas apima dermatitą ir pūslelinį dermatitą
- 27 Skausmas apima kaulų skausmą, piktybinio auglio skausmą, burnos skausmą, galūnių skausmą, nugaros skausmą ir kirkšnių skausmą
- 28 Krūtinės skausmas apima krūtinės skausmą ir nesusijusį su širdimi skausmą
- 29 Drebulys apima drebulį ir hipotermiją

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipertenzija

Hipertenzijos nepageidaujama reakcija nustatyta 47,6% pacientų, kuriems gydymas tivozanibu taikytas kaip pradinis gydymas; 23,0% pacientų nustatyta 3 ir aukštesnio laipsnio hipertenzija pagal CTC. Išliekanti sunki hipertenzija (hipertenzinė krizė) nustatyta 1,0% pacientų, 3 ir aukštesnio laipsnio hipertenzija pagal CTC – 0,9% pacientų. Vienas pacientas mirė dėl nekontroliuojamos hipertenzijos, kurią, kaip įtariama, sukėlė perdozavimas.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

UGES (taip pat žinomas kaip užpakalinės grįžtamosios leukoencefalopatijos sindromas, UGLS) buvo patvirtintas vienam ne ILK pacientui maždaug po 8 savaičių gydymo tivozanibu. UGES yra neurologinis sutrikimas, kurio metu gali pasireikšti galvos skausmas, priepuoliai, letargija, sumišimas, apakimas ar kiti regos ir neurologiniai sutrikimai. Gali būti nuo lengvos iki sunkios hipertenzijos požymių (žr. 4.4 skyrių).

Venų tromboembolija

Penkių pagrindinių ILK monoterapijos tyrimų metu 3 ir aukštesnio laipsnio pagal CTC plaučių embolija nustatyta pacientams (0,7%), kuriems gydymas tivozanibu taikytas kaip pradinis gydymas (žr. 4.4 skyrių). Giliųjų venų trombozė nustatyta 2 pacientams (0,3%), o 3 ir aukštesnio laipsnio pagal CTC atvejis nustatytas vienam pacientui (0,1%), kuriam buvo taikytas pradinis gydymas tivozanibu.

Arterijų tromboembolijos reiškiniai

Tyrimų metu pacientams, kuriems buvo taikytas pradinis gydymas tivozanibu, nustatytos tokios nepageidaujamos arterijų tromboembolijos reakcijos: išeminis insultas (1,0%), miokardo infarktas (0,7%), praeinantis smegenų išemijos priepuolis (0,7%) ir ūminis miokardo infarktas (0,4%), daugeliu atvejų – 3 ar aukštesnio laipsnio pagal CTC, bei klubo arterijos trombozė (0,1%). Pacientų, kuriems buvo taikytas pradinis gydymas tivozanibu, tarpe dėl nepageidaujamų arterijų tromboembolijos reakcijų nebuvo užfiksuota mirties atvejų, tačiau vienas pacientas, kuriam buvo skirtas antros eilės gydymas tivozanibu, mirė nuo miokardo infarkto.

Širdies nepakankamumas

Penkių pagrindinių ILK monoterapijos tyrimų metu 2 pacientams (0,3%), kuriems buvo skirtas pradinis gydymas tivozanibu, nustatyta plaučių edema. Abu atvejai buvo 3 laipsnio pagal CTC (žr. 4.4 skyrių).

QT ir QT(koreguoto) intervalo pailgėjimas

QT pailgėjimas nustatytas dviems tivozanibo saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai tyrime dalyvavusiems pacientams (2 ir 3 laipsnio pagal CTC). Abiem atvejais reakcija nebuvo klasifikuota kaip sunki (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Hipotirozė

5,6% pacientų, kuriems buvo taikytas pradinis gydymas tivozanibu, nustatyta hipotirozė kaip nepageidaujama reakcija, kuri visais atvejais neviršijo 2 laipsnio pagal CTC. Vieno paciento atveju ji klasifikuota kaip sunki.

Kraujavimas

Pagrindinių ILK monoterapijos tyrimų metu skyrus pradinį gydymą nustatyta nepageidaujamų kraujavimo reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Monoterapijos tyrimų metu 2 pacientai perdozavo tivozanibo. Anksčiau hipertenzija sirgęs pacientas per 1 dieną išgėręs 3 tivozanibo dozes po 1340 mikrogramų (iš viso 4020 mikrogramų), patyrė sunkią hipertenziją, kuri baigėsi mirtimi. Kitas pacientas, per 1 dieną išgėręs 2 tivozanibo dozes po 1340 mikrogramų (iš viso 2680 mikrogramų), nepatyrė jokios nepageidaujamos reakcijos. Prieš pradėdant gydyti tivozanibu kraujo spaudimas turi būti gerai kontroliuojamas ir gydymo metu pacientas turi būti stebimas dėl hipertenzijos (žr. 4.4 skyrių).

Įtariamo perdozavimo atveju tivozanibo skyrimą reikia nutraukti ir pacientą stebėti dėl hipertenzijos bei prireikus taikyti įprastą antihipertenzinį gydymą.
Perdozavus tivozanibo specifinio gydymo ar priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, proteinkinazių inhibitoriai ATC kodas – L01EK03.

Veikimo mechanizmas

Tivozanibas stipriai ir selektyviai blokuoja visus tris kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių (KEAFR, angl. VEGFR), taip pat blokuoja įvairius KEAF sukeltus biocheminius ir biologinius atsakus *in vitro*, įskaitant KEAF ligando sukeltą visų trijų KEAFR fosforilinimą ir žmogaus endotelio ląstelių dauginimąsi. Tivozanibas taip pat labai stipriai slopina c-kit kinazę, kuri yra 8 kartus mažiau jautri slopinimui tivozanibu, palyginti su KEAFR 1, 2 ir 3. KEAF yra stiprus mitogeninis veiksnys, nuo kurio labai priklauso naviko audinių angiogenezė ir kraujagyslių skvarbumas. Blokuodamas KEAF sukeltą KEAFR aktyvavimą, tivozanibas slopina naviko audinių angiogenezę ir kraujagyslių skvarbumą, tokiu būdu slopinamas naviko augimas *in vivo*.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

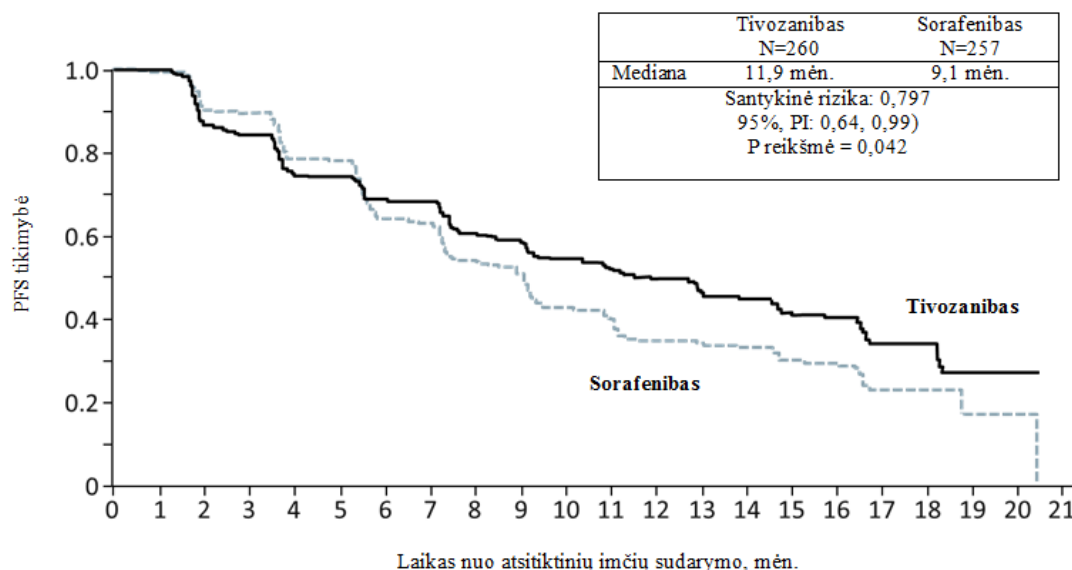
Tivozanibo veiksmingumas gydant išplitusią ILK tirtas šiame atsitiktinių imčių klinikiname tyrime.

Tyrimas AV-951-09-301

Šis kontroliuojamas klinikinis tyrimas buvo 3-ios fazės daugiacentris atviras tarptautinis atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame buvo lyginamas tivozanibo ir sorafenibo veiksmingumas pacientams, sergantiems išplitusia ILK. Penki šimtai septyniolika (517) pacientų, sergančių atsinaujinusia ar metastazine ILK su aiškiu ląstelės komponentu, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis (1:1) ir gydomi 1340 mikrogramų tivozanibo 1 kartą per dieną 3 savaites ir 1 poilsio savaitę (3/1 režimas) arba 400 mg sorafenibo 2 kartus per dieną. Visiems tyrime dalyvavusiems pacientams prieš gydymą buvo atlikta nefrektomija (pašalintas inkstas), visi pacientai anksčiau nebuvo sistemškai gydyti arba jiems buvo taikytas tik vienas sisteminis gydymas esant metastazei (imunoterapija arba chemoterapija); ankstesnis gydymas KEAF ar tikslinė žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) terapija nebuvo leidžiamas. Perėjimas į tivozanibo grupę buvo leidžiamas pagal solidinių navikų gydymo poveikio kriterijus (RECIST) nustatius ligos progresavimą vartojant sorafenibą pagal atskiro tyrimo tęsinio protokolą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki ligos progresavimo (angl. PFS), nustatytas nepriklausomu koduotu radiologiniu patikrinimu; antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (angl. OS) ir objektyvus atsako dažnis (angl. ORR), nustatytas nepriklausomu radiologiniu patikrinimu.

Ketinamą gydyti (angl. ITT) populiaciją sudarė 517 pacientai, paskirstyti į atsitiktines imtis: 260 - gydymui tivozanibu ir 257 – gydymui sorafenibu. Pradinės tivozanibo ir sorafenibo grupių demografinės ir ligos charakteristikos buvo labai panašios amžiaus (amžiaus vidurkis – atitinkamai 58,2 m. ir 58,4 m.), lyties (71,2 % ir 73,5 % vyrų), rasės (95,8 % ir 96,9 % baltaodžių), geografinio regiono (88,1 % ir 88,7 % iš Vidurio ir Rytų Europos) ir ankstesnio metastazinės ILK gydymo (69,6 % ir 70,8 % negydyti) atžvilgiu. Tiems 30 % pacientų, kurie jau buvo gydyti, dažniausiai taikytas gydymas alfa-interferonu – taip gydyti 75 tivozanibo grupės ir 62 sorafenibo grupės pacientai. Nepriklausomo radiologinio patikrinimo rezultatai parodė statistiškai reikšmingą PFS ir ORR pagerėjimą tivozanibo grupėje (2 lent. ir 1 pav.).

1 pav. Kaplan-Meier laiko iki ligos progresavimo diagrama, nepriklausomas radiologinis patikrinimas (ITT populiacija)



2 lentelė. Veiksmingumo analizė, atlikta nepriklausomu radiologiniu patikrinimu (ITT populiacija)

	Tivozanibas		Sorafenibas		Santykinė rizika (95 % PI)	P reikšmė (logaritminis testas)
Laikas iki ligos progresavimo [mediana, mėn. (95 % PI)], ITT populiacija	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
Objektyvaus atsako dažnis (95 % PI), ITT populiacija	N=260	33,1 % (27,4, 39,2)	N=257	23,3% (18,3, 29,0)		0,014 ^c
Laikas iki ligos progresavimo; pacientų, negydytų nuo metastazinės ILK, pogrupis [mediana, mėn. (95 % PI)]	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
Laikas iki ligos progresavimo; pacientų, anksčiau kartą gydytų nuo metastazinės ILK, pogrupis [mediana, mėn. (95 % PI)]	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 Tivozanibo ir sorafenibo grupių santykinė rizika pagal stratifikuotą Cox proporcinį rizikų modelį. Stratifikavimo veiksniai yra ankstesnių gydymų skaičius (0 arba 1) ir metastazinių sričių ar organų skaičius (1 arba ≥ 2). Atsižvelgiant į proporcinę riziką, mažesnė nei 1 santykinė rizika rodo sumažėjusią riziką tivozanibo naudai;

^b p reikšmė pagal stratifikuotą logaritminį testą. Stratifikavimo veiksniai yra ankstesnių gydymų skaičius (0 arba 1) ir metastazinių sričių ar organų skaičius (1 arba ≥ 2);

^c p reikšmė pagal stratifikuotą Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testą. Stratifikavimo veiksniai yra ankstesnių gydymų skaičius (0 arba 1) ir metastazinių sričių ar organų skaičius (1 arba ≥ 2);

^d Tivozanibo ir sorafenibo grupių santykinės rizikos analizė pagal nestratifikuotą Cox proporcinį rizikų modelį. Atsižvelgiant į proporcinę riziką, mažesnė nei 1 santykinė rizika rodo sumažėjusią riziką tivozanibo naudai;

^e Pogrupių analizės p reikšmė pagal nestratifikuotą logaritminį testą.

OS buvo svarbi pagrindinio tyrimo antrinė vertinamoji baigtis, jos analizė apėmė visų atsitiktinių imčių pacientų duomenis, įskaitant pacientus, kuriems liga progresavo vartojant sorafenibą ir kurie

perėjo į tivozanibo grupę tyrimo tęsinyje. ITT populiacijoje dviejų dalyvių grupių gyvenimo trukmės skaičiai šiek tiek skyrėsi. OS mediana tivozanibo grupėje buvo 28,2 mėn. (95 % PI 22,5, 33,0), palyginti su sorafenibo grupės 30,8 mėn. (95 % PI 28,4, 33,3) (SR=1,147, p=0,276).

Senyvi pacientai

Kontroliuojamame klinikiname tyrime (AV-951-09-301), kuriame 25 % pacientų, gydytų tivozanibu, buvo ≥ 65 m. amžiaus, nenustatyta jokių veiksmingumo skirtumų tarp senyvų ir jaunesnių pacientų (žr. 4.2 skyrių).

Pagrindiniuose ILK tyrimuose kai kurios nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė senyviems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Farmakodinaminis poveikis

Širdies ir kraujagyslių sistemos saugumo tyrime, kuriame dalyvavo 50 pacientų su išplitusiu solidiniu naviku, gydytų 21 d. po 1340 mikrogramų tivozanibo kasdien, vidutinis QT (koreguoto pagal Fridericia) pokytis nuo pradinio lygio 21-ą gydymo dieną buvo 6,8 ms. Didžiausias QT (koreguoto pagal Fridericia) pokytis nuo pradinio lygio buvo 9,3 ms (90 % PI: 5, 13,6), kuris nustatytas 2,5 val. po 21-os gydymo dienos dozės. Centrinės tendencijos pokytis visomis tirtomis dienomis ir visuose laiko taškuose buvo 2,2 ms. Nė vienam dalyviui nenustatytas naujas > 500 ms QT (koreguoto pagal Fridericia) pokytis; 2 pacientų (4 %) QT (koreguoto pagal Fridericia) reikšmės viršijo > 480 ms. Vienam dalyviui (2 %) nustatytas > 60 ms QT (koreguoto pagal Fridericia) pokytis nuo pradinio lygio, o 6 dalyviams (12 %) nustatytas 30–60 ms pokytis nuo pradinio lygio (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tivozanibo tyrimų su visais vaikų populiacijos, sergančios išplitusia ILK, pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pavartojus tivozanibo per burną, didžiausi lygiai serume atsiranda maždaug po 2–24 val. Sveikų dalyvių ir pacientų tyrimuose po vienos 1340 mikrogramų dozės vidutinis C_{max} buvo 10,2–25,2 ng/ml. Po sveikiems savanoriams skirtos vienos 1340 mikrogramų tivozanibo dozės AUC_{0-inf} buvo 1,950–2,491 ng.val./ml. Po 21 ar 28 d. kurso kasdien vartojant 1 1340 mikrogramų tivozanibo dozę ILK pacientams, C_{max} buvo 67,5–94,3 ng/ml, o AUC_{0-24} buvo 1,180–1,641 ng.val./ml. Ekspozicija yra proporcinga dozei esant 890–1340 mikrogramų ir susijusi su doze platesniame 450–1790 mikrogramų intervale. Kumuliacija esant pusiausvyrinei apykaitai buvo maždaug 6–7 kartų didesnė, palyginti su ekspozicija, nustatyta suvartojus vieną dozę. Ūminio ir nuolatinio dozavimo atveju klirensas buvo panašus. Tai rodo, kad nėra nuo laiko priklausančių farmakokinetinių savybių pokyčių.

Maisto įtakos tivozanibui tyrime su sveikais dalyviais riebus maistas sumažino didžiausias serumo koncentracijas (C_{max}) 23,4 %, palyginti su vaistinio preparato vartojimu nevalgius. Maistas neįtakojo bendros vaistinio preparato ekspozicijos (AUC). Remiantis tokiais duomenimis tivozanibo dozės galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

In vitro prisijungimo prie baltymo tyrimai parodė, kad > 99 % tivozanibo surišama su plazmos baltymais. Esant 0,1–5 $\mu\text{mol/l}$ tivozanibo lygiui nenustatyta jokios plazmos baltymų surišimo koncentracijos priklausomybės. Albuminas yra svarbus tivozanibo surišimo komponentas žmogaus kraujo plazmoje. *In vitro* tyrimai parodė, kad tivozanibas nėra P-glikoproteino (daugelio vaistinių preparatų ištėkėjimo siurblio) nei substratas, nei inhibitorius. *In vitro* tyrimai rodo, kad tivozanibas yra žarnyno KVAB inhibitorius.

Biotransformacija

In vitro metabolizmo tyrimai parodė, kad CYP3A4 ir CYP1A1 gali metabolizuoti tivozanibą. Nepakitęs tivozanibas yra pagrindinė cirkuliuojanti molekulės forma, o esant 10 % ar didesnei bendrojo radioaktyvumo ekspozicijai, serume neaptikta jokių svarbių metabolitų. Kadangi CYP1A1

visų pirma yra aktyvus ekstrahepatiniuose audiniuose, pvz., plaučiuose ir žarnyne, mažai tikėtina, kad ši izoforma aktyviai dalyvautų kepenyse vykstančiame metabolizme.

In vitro tyrimai parodė, kad dalyvaujant UGT tivozanibo metabolitai gali būti biotransformuojami UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 ir UGT1A10 keliais. Tiesioginis tivozanibo N-gliukurinizavimas buvo nereikšmingas metabolizmo kelias *in vitro*.

Eliminacija

Po 21 dienų nuolatinio tivozanibo kurso ILK pacientams ir po to sekusios 7 dienų gydymo pertraukos, tivozanibo C_{min} buvo maždaug 16,0–30,9 ng/ml.

Galinės eliminacijos fazės tyrimuose tivozanibo vidutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 4,5–5,1 d. Po vienkartinės tivozanibo [14 C] dozės per burną maždaug 79 % radioaktyvumo rasta išmatose, o maždaug 12 % – šlapime metabolitų pavidalu. Šlapime nepakitusio tivozanibo neaptikta – tai rodo, kad tivozanibas nėra šalinamas pro inkstus. [14 C] Išmatose tivozanibas buvo dominuojanti vaistinė medžiaga. Šlapime neaptikta jokių [14 C] turinčių metabolitų, kurių kiekis viršytų 10 % dozės.

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis ir rasė

Atlikus farmakokinetinę populiacijos analizę nenustatyta jokio kliniškai svarbaus amžiaus, lyties ir rasės poveikio farmakokinetinėms tivozanibo savybėms.

Sutrikusi kepenų funkcija

Vienkartinės dozės tyrimo, skirto įvertinti tivozanibo farmakokinetines savybes, saugumą ir toleravimą pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, rezultatai rodo, kad visu matavimų laikotarpiu tivozanibas buvo šalinamas lėčiau iš organizmo pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo (Child-Pugh B klasės) ar sunkaus (Child-Pugh C klasės) kepenų funkcijos sutrikimas. Tivozanibo ekspozicija buvo didesnė pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (vidutinis $AUC_{0-\infty}$ buvo 4 kartus didesnis) ir pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (vidutinis $AUC_{0-\infty}$ buvo 2,6 karto didesnis). Pacientams, kuriems yra lengvas (Child-Pugh A klasės) kepenų funkcijos sutrikimas, nenustatyta jokio ekspozicijos padidėjimo (vidutinis $AUC_{0-\infty}$ buvo 1,2 karto didesnis). Tivozanibo reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir dozę reikia sumažinti iki vienos 1340 mikrogramų kapsulės kas antrą dieną. Tivozanibo negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Klinikiniai tivozanibo tyrimai buvo atlikti su ILK pacientais, kurių serume kreatinino koncentracija ≤ 2 kartus viršijo viršutinę normos ribą, įskaitant pacientus, kuriems anksčiau galimai buvo atlikta nefrektomija. Nors tolesnio inkstų funkcijos sutrikimo įtaka bendrai tivozanibo dispozicijai nėra žinoma, vieno klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad šlapime nerasta nepakitusio tivozanibo – tai reiškia, kad inkstai nepašalina tivozanibo. Atlikus farmakokinetinę tivozanibo ekspozicijos populiacijoje analizę nenustatyta, kad reikėtų koreguoti dozę pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gydymo tivozanibu patirtis yra nedidelė, todėl jiems šio vaistinio preparato rekomenduojama skirti atsargiai.

CYP ir UGT *in vitro* tyrimai

In vitro tivozanibo tyrimai rodo, kad jis nėra CYP fermento induktorius. *In vitro* tyrimų, atliktų su žmogaus kepenų mikrosomomis ir hepatocitais vertinant CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4 aktyvumą, rezultatai rodo, kad tivozanibas yra silpnas CYP2B6 ir CYP2C8 inhibitorius. Remiantis *in vitro* IC_{50} ir *in vivo* nesurištu C_{max} , neįtikėtina, kad tivozanibas sąveikautų kliniškai reikšmingu būdu su aktyviomis medžiagomis, kurios metabolizuojamos dalyvaujant šioms fermentams.

In vitro tyrimų rezultatai parodė, kad tivozanibas nėra stiprus UGT (UDP-gliukuroniltransferazės) metabolinės veiklos inhibitorius, o kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos yra mažai tikėtinos su šių fermentų metabolizuojamais vaistiniais preparatais.

Pernešėjų *in vitro* tyrimai

In vitro tyrimai parodė, kad tivozanibas nėra nei pernešėjų baltymų MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 ir BSEP substratas, nei inhibitorius. Be to, tivozanibas nebuvo *in vitro* OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ir MATE2-K inhibitorius arba MRP2 ir BCRP substratas.

Tivozanibas slopina KVAB pernašos baltymą *in vitro* esant koncentracijai, kuri tikriausiai apsiriboja poveikiu žarnyno KVAB aktyvumui *in vivo*.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės, yra:

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis paskyrus maždaug 2 kartus didesnę apskaičiuotą žmonių ekvivalento dozę nustatyti kandžių augimo nukrypimai nuo normos (ploni trapūs dantys, dantų kritimas, ortodontinės anomalijos), o paskyrus maždaug 0,7–7 kartus didesnę apskaičiuotą žmonių ekvivalento dozę nustatyta augimo zonos hipertrofija. Nustatyta, kad tivozanibo dozės, kurių ekspozicija atitinka rekomenduojamas klinikines dozes, sukelia augimo zonos hipertrofiją, aktyvaus geltonkūnio nebuvimą ir folikulų nebrendimą šunbeždžionėms.

Reprodukcija, mutagenėzė, vaisingumo sutrikimas

Tivozanibas gali pakenkti žmonių vaisingumui. Ikiklinikiniuose tyrimuose, kuriuose vertinti žiurkių patinų poravimosi ir vaisingumo parametrai, paskyrus daugiau nei 2 kartus didesnes už rekomenduojamas klinikines dozes nustatytas su nevaisingumu susijęs sėklidės prielipo ir sėklidžių svorio padidėjimas. Paskyrus 7 kartus rekomenduojamą klinikinę dozę viršijančią dozę nustatytas padidėjęs sėklidžių svoris. Paskyrus 0,7 karto rekomenduojamą klinikinę dozę viršijančią dozę žiurkių patelėms pastebėtas negyvų vaisių padaugėjimas o paskyrus 2 ar daugiau kartų didesnes už rekomenduojamas klinikines dozes nustatytas nevaisingumas.

Nustatyta, kad paskyrus 5 kartus už rekomenduojamą klinikinę dozę mažesnę dozę (60 kg svorio žmogaus ekvivalentą), vaikingoms žiurkėms tivozanibas sukėlė teratogeninį, embriotoksinį ir fetotoksinį poveikį. 0,6 karto rekomenduojamą žmogaus klinikinę dozę atitinkanti ekspozicija vaikingoms triušių patelėms neatskleidė jokio poveikio patelės sveikatai ar embriono ir vaisiaus vystymuisi.

Kancerogeninis poveikis

Tivozanibo kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Fotivda 890 mikrogramų kietosios kapsulės

Kapsulės turinys

Manitolis

Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Indigokarminas (E132)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas (geltonas)

Šelakas

Propilenglikolis

Stiprus amoniako tirpalas

Titano dioksidas (E171)

Tartrazino aliuminio dažalas (E102)

Spausdinimo rašalas (mėlynas)

Šelakas

Propilenglikolis

Stiprus amoniako tirpalas

Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

Fotivda 1340 mikrogramų kietosios kapsulės

Kapsulės turinys

Manitolis

Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas (mėlynas)

Šelakas

Propilenglikolis

Stiprus amoniako tirpalas

Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas DTPE buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 21 kietoji kapsulė. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,

1119PW Schiphol-Rijk
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Fotivda 890 mikrogramų kietosios kapsulės
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 mikrogramų kietosios kapsulės
EU/1/17/1215/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2017 m. rugpjūčio 24 d.
Paskutinio perregistravimo data: 15/07/2022

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fotivda 890 mikrogramų kietosios kapsulės
tivozanibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra tivozanibo hidrochlorido monohidrato, kuris atitinka 890 mikrogramų tivozanibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaisto sudėtyje yra tartrazino. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 kietoji kapsulė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1215/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Fotivda 890 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Fotivda 890 mikrogramų kietosios kapsulės
tivozanibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra tivozanibo hidrochlorido monohidrato, kuris atitinka 890 mikrogramų tivozanibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaisto sudėtyje yra tartrazino. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 kietoji kapsulė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Fotivda 1340 mikrogramų kietosios kapsulės
tivozanibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra tivozanibo hidrochlorido monohidrato, kuris atitinka 1340 mikrogramų tivozanibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

21 kietoji kapsulė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1215/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Fotivda 1340 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Fotivda 1340 mikrogramų kietosios kapsulės
tivozanibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra tivozanibo hidrochlorido monohidrato, kuris atitinka 1340 mikrogramų tivozanibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

21 kietoji kapsulė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Fotivda 890 mikrogramų kietosios kapsulės Fotivda 1340 mikrogramų kietosios kapsulės tivozanibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Fotivda ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Fotivda
3. Kaip vartoti Fotivda
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Fotivda
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Fotivda ir kam jis vartojamas

Aktyvioji Fotivda medžiaga yra tivozanibas, kuris yra baltymų kinazės inhibitorius. Tivozanibas mažina kraujo patekimą į vėžio paveiktą sritį, dėl to lėtėja vėžio ląstelių dauginimasis. Vaistas veikia blokuodamas baltymo, vadinamo kraujagyslių endotelio augimo faktoriumi (KEAF), veikimą. Tokiu būdu neleidžiama formuotis naujoms kraujagyslėms.

Fotivda skirtas gydyti suaugusius pacientus nuo išplitusio inkstų vėžio. Vaistas naudojamas tuomet, jei nebuvo gydyta kitais būdais, pvz., alfa-interferonu arba interleukinu-2, arba toks gydymas nebuvo veiksmingas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Fotivda

Fotivda vartoti negalima:

- jeigu yra alergija tivozanibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei vartojate vaistažolinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) (vaistažolinių preparatų, skirtų depresijai ir nerimui gydyti).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Fotivda:

- jei turite **aukštą kraujospūdį**.
Vartojant Fotivda gali padidėti kraujospūdis. Gydytojas reguliariai stebės Jūsų kraujospūdį. Jei jis bus per aukštas, jis gali skirti kraujospūdį mažinančių vaistų arba sumažinti Fotivda dozę. Tačiau jei kraujospūdis išliks aukštas, gydytojas gali nuspręsti pertraukti ar nutraukti gydymą Fotivda. Jei jau vartojate kraujospūdį mažinančių vaistų, o gydytojas sumažins Fotivda dozę arba pertrauks ar nutrauks gydymą, Jūsų kraujospūdis bus reguliariai matuojamas, kad nebūtų per žemas.
- jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės

išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.

- jei yra problemų dėl **kraujo krešulių**.
Gydymas Fotivda gali padidinti kraujo krešulių (trombų) susidarymo Jūsų kraujagyslėse riziką – jie gali atsilaisvinti ir užkimšti kitas kraujagysles.
Pasakykite gydytojui, ar esate patyrusi (-ęs):
 - kraujo krešulių plaučiuose (su kosuliu, skausmu krūtinėje, staigiu dusuliu ar atsikosėjimu krauju);
 - kraujo krešulių kojose ar rankose, akyse ar smegenyse (su skaudančiomis ar ištinusiomis rankomis ar pėdomis, pablogėjusia rega ar psichinės būklės pokyčiais);
 - insultą arba miniinsulto požymių ar simptomų (praeinantis smegenų išemijos priepuolis);
 - širdies priepuolį;
 - aukštą kraujospūdį;
 - diabetą;
 - sudėtingą operaciją;
 - daugybinius sužalojimus, pvz., kaulų lūžius ir vidaus organų pažeidimus;
 - negalėjimą ilgą laiką judėti;
 - širdies nepakankamumą, kuris galėjo sukelti dusulį ar kulkšnių tinimą;
 - negalėjimą įkvėpti, odos, pirštų galiukų ar lūpų pamėlynavimą, neramumo jausmą, nerimą, sumišimą, pakitusią sąmonės ar dėmesio būseną, greitą ir negilų kvėpavimą, smarkų širdies plakimą ar gausų prakaitavimą.
- jei Jus kamuoja ar kamavo bet kuris iš šių simptomų arba Jums taikomas gydymas nuo širdies nepakankamumo.
 - Dusulys (dispėja) užsiimant sunkia fizine veikla arba atsigulus
 - Silpnumo ar nuovargio jausmas
 - Kojų, kulkšnių ar pėdų tinimas (edema)
 - Sumažėjęs gebėjimas mankštintis
 - Nuolatinis kosulys ar švokštimas su baltomis ar rožinėmis kraujuotomis gleivėmisGydantis Fotivda bus reguliariai stebima, ar Jums neatsiranda širdies nepakankamumo požymių ar simptomų. Prireikus gydytojas sumažins Fotivda dozę arba pertrauks ar nutrauks gydymą.
- jei esate gydyta(s) ar gydoma(s) dėl **nenormalaus širdies plakimo ir ritmo (aritmijos)**. Jūsų gydytojas stebės Fotivda poveikį Jūsų širdžiai registruodamas Jūsų širdies elektrinį aktyvumą (elektrokardiogramą) arba matuodamas kalcio, magnio ir kalio lygį kraujyje gydymo metu.
- jei yra problemų dėl **kepenų**.
Prieš pradėdant gydytis Fotivda ir gydymosi metu gydytojas reguliariai stebės Jūsų kepenų veiklą (pvz., atliks kraujo tyrimus) ir, prireikus gali pailginti tarpus tarp Fotivda dozių.
- jei yra **problemų dėl skydliaukės** arba **vartojate vaistų nuo skydliaukės ligų**. Gydymo Fotivda metu gali pablogėti Jūsų skydliaukės veikla. Prieš pradėdant gydytis Fotivda ir gydymo metu gydytojas reguliariai stebės Jūsų skydliaukės veiklą (pvz., atliks kraujo tyrimus).

Vartojant Fotivda pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju:

- jei **patiriate dusulį ar kulkšnių patinimą**.
Apie tai nedelsdami praneškite gydytojui, nes tai gali būti širdies nepakankamumo simptomai. Gydytojas stebės Jūsų būklę ir atsižvelgęs į jos sunkumą gali sumažinti Fotivda dozę arba pertraukti ar nutraukti gydymą.
- Jei yra **kraujavimo** problemų.
Gydantis Fotivda gali padidėti kraujavimo rizika. Jei Jums kils kraujavimo problemų (su skausmingai ištinusiu pilvu, vėmimu krauju, kosėjimu krauju, tamsiomis išmatomis, krauju šlapime, galvos skausmu ar pakitusia psichine būsena), nedelsiant praneškite gydytojui. Gydymą Fotivda gali reikėti laikinai sustabdyti.

- jei laboratoriniai tyrimai parodys, kad **Jūsų šlapime yra baltymo**. Gydytojas pradėjęs ir jo metu gydytojas ištyrė, ar šlapime nėra baltymo. Atsižvelgdamas į tyrimų rezultatus gydytojas gali sumažinti Fotivda dozę arba pertraukti ar nutraukti gydymą.
- jei sergate smegenų liga, vadinama **užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromu (UGES)**. Iš karto praneškite gydytojui, jei pajusite tokius simptomus: galvos skausmą, priepuolį, energijos nebuvimą, sumišimą, apakimą ar kitą regos ar neurologinį sutrikimą, pvz., silpnumą rankose ar kojose. Jei Jums bus nustatytas UGES, gydytojas nutrauks gydymą Fotivda.
- jei **Jūsų delnų ar pėdų oda** taps sausa, sutrūkinės, aižės, lupinės ar pradės gelti ar dilgčioti. Tai gali būti plaštakų ir pėdų odos sindromo simptomai. Gydytojas paskirs atitinkamą gydymą ir atsižvelgęs į simptomų sunkumą gali sumažinti Fotivda dozę arba pertraukti ar nutraukti gydymą.
- jei Jums yra **virškinimo trakto prakiurimo ar fistulės formavimosi** simptomų (skylės skrandyje ar žarnyne vystymasis ar nenormalių kanalų tarp žarnyno dalių formavimasis), pvz., stiprus pilvo skausmas, drebulys, karščiavimas, vėmimas ar skausmingas žarnyno užsikimšimas, viduriavimas ar kraujavimas iš tiesiosios žarnos. Gydymo Fotivda metu gydytojas reguliariai stebės, ar nėra šių simptomų.
- Jei Jums būtina **operacija ar kitokia chirurginė procedūra**. Gydytojas gali patarti laikinai sustabdyti gydymą Fotivda, jei Jums būtina operacija ar chirurginis gydymas, nes tai gali paveikti žaizdos gijimą.

Vaikams ir paaugliams

Neskirti Fotivda vaikams ir paaugliams iki 18 metų. Šis vaistas nebuvo tiriamas su vaikais ir paaugliais.

Kiti vaistai ir Fotivda

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai apima vaistažolinius ir kitus vaistinius preparatus, kurių galima įsigyti be recepto.

Fotivda veiksmingumas gali būti mažesnis, jeigu jo vartojama su kai kuriais vaistais. Visuomet pasakykite gydytojui, jei kartu su Fotivda vartojate toliau išvardytų vaistų – jis gali nuspręsti pakeisti Jūsų gydymą vaistais.

- Dekametazonas (kortikosteroidas, skirtas mažinti uždegimą ir gydyti imuninės sistemos sutrikimus);
- rozuvastatinas (vaistas, skirtas mažinti cholesterolio lygiams Jūsų kraujyje);
- fenobarbitalis, fenitoinas, karbamazepinas (vartojami gydyti nuo epilepsijos);
- nafcilinas, rifampicinas, rifabutinas, rifapentinas (antibiotikai);
- paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistažolinis preparatas, vartojamas gydyti nuo depresijos ir nerimo, nes šio vaistažolinio preparato negalima vartoti su Fotivda tuo pačiu laiku.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- **Nevartokite Fotivda, jei esate nėščia.** Pasakykite gydytojui ir aptarkite Fotivda riziką Jums ir Jūsų vaikui.
- Jūs ir Jūsų partneris privalo **naudoti veiksmingą kontracepciją**. Jei Jūs ar Jūsų partneris vartoja hormoninį kontraceptiką (tabletes, implantą ar pleistrą), viso gydymo metu bei mėnesį po gydymo pabaigos **privalote taikyti papildomą barjerinį kontracepcijos metodą**.
- **Gydymo Fotivda metu nežindykite kūdikio**, nes nėra žinoma, ar aktyvioji Fotivda medžiaga patenka į motinos pieną. Jei jau žindote, pasitarkite su gydytoju.

- Jei planuojate pastoti, pasakykite gydytojui, nes Fotivda gali paveikti vyrų ir moterų **vaisingumą**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Fotivda gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jei jaučiate silpnumą, nuovargį ar svaigulį, venkite vairuoti ir valdyti mechanizmus. Taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Fotivda sudėtyje yra tartrazino (E102)

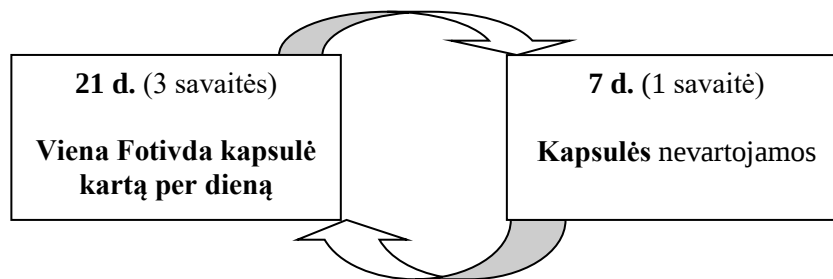
Spausdinimo rašalo, naudojamo ant Fotivda 890 mikrogramų kapsulės, sudėtyje yra tartrazino (E102), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

3. Kaip vartoti Fotivda

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama dozė yra viena Fotivda 1340 mikrogramų kapsulė, vartojama kartą per dieną 21 d. (3 savaites), tada eina 7 d. (1 savaitės) pertrauka, kai vaisto nevartojama. Toks režimas kartojamas 4 savaitių ciklais.



Gydytojas reguliariai tikrins Jūsų būklę, o Jūs vartosite Fotivda, kol vaistas bus veiksmingas ir kol Jūs nejausite jokio nepriimtino šalutinio poveikio.

Sumažinta dozė

Jei patirsite sunkų šalutinį poveikį, gydytojas gali nuspręsti pertraukti gydymą Fotivda ir (arba) sumažinti dozę iki: vienos Fotivda 890 mikrogramų kapsulės kartą per dieną 21 d. (3 savaites), po to – 7 d. (1 savaitės) pertrauka, kai vaisto nevartojama. Toks režimas kartojamas 4 savaitių ciklais.

Kepenų problemos

Jei yra **kepenų problemų**, gydytojas gali sumažinti vaisto vartojimo dažnį iki vienos dozės kas antrą dieną (t. y., vienos 1340 mikrogramų kapsulės kas antrą dieną).

Vaisto vartojimas su maistu ir gėrimais

Fotivda kapsulę reikia užgerti stikline vandens, ją galima išgerti valgant arba kitu laiku. Nurykite visą kapsulę. Prieš nuryjant nekratykite, netirpinkite ir neatidarykite kapsulės.

Ką daryti pavartojus per didelę Fotivda dozę?

Jei pavartojote didesnę nei skirtą 1 kapsulės per dieną dozę, nedelsiant pasakykite gydytojui. Per didelė Fotivda dozė gali padidinti šalutinio poveikio tikimybę ar jį sustiprinti, ypač aukštą kraujospūdį. Jei pajutote sumišimą, psichinės būsenos pokyčius ar galvos skausmą, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**. Tai yra aukšto kraujospūdžio simptomai.

Pamiršus pavartoti Fotivda

Jeigu pamiršote išgerti kapsulę, **negerkite** papildomos kapsulės. Tęskite Jūsų kitos dozės vartojimą įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą kapsulę.

Jei išgėrę Fotivda vėmėte, **negerkite** papildomos kapsulės. Tęskite Jūsų kitos dozės vartojimą įprastu laiku.

Nustojus vartoti Fotivda

Nenustokite vartoti šio vaisto, jei gydytojas to nenurodė. Jei nustosite vartoti kapsules, Jūsų būklė gali pablogėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Aukštas kraujospūdis yra sunkiausias ir labai dažnas šalutinis poveikis (taip pat žr. 2 skyrių "*Įspėjimai ir atsargumo priemonės*").

Jei manote, kad Jūsų kraujospūdis yra aukštas, nedelsdami pasakykite gydytojui. Galimi simptomai: stiprus galvos skausmas, neryškus vaizdas, dusulys, psichinės būklės pokyčiai, pvz., nerimas, sumišimas ar dezorientacija.

Gydymo Fotivda metu gydytojas reguliariai matuos Jūsų kraujospūdį. Jei Jums padidės kraujospūdis, gydytojas gali paskirti gydymą nuo aukšto kraujospūdžio, sumažinti Fotivda dozę arba nutraukti gydymą Fotivda.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Kalbėsenos sunkumai
- Viduriavimas
- Apetito praradimas, svorio kritimas
- Galvos skausmas
- Kvėpavimo sunkumai; dusulys fizinio krūvio metu, kosėjimas
- Nuovargis, neįprastas silpnumas, skausmas (įskaitant burnos, kaulų, galūnių, kūno šono, kirkšnio, naviko)
- Burnos uždegimas, nedidelis skausmas ar diskomfortas burnoje, silpnumo jausmas, skausmas, diskomforto ar tempimo jausmas pilve
- Plaštakų ir pėdų odos sindromas su plaštakų ir padų odos paraudimu, patinimu, nutirpimu ir lupimusi
- Nugaros skausmas
- Nuovargis ir energijos stygius

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Sumažėjęs skydliaukės aktyvumas, kuris gali sukelti nuovargį, letargiją, raumenų silpnumą, lėtesnį širdies ritmą, svorio didėjimą
- Negalėjimas miegoti

- Nervų pažeidimas, įskaitant nutirpimą, dilgčiojimą, odos jautrumą ar nutirpimą bei rankų ir kojų silpnumą
- Regos problemos, įskaitant vaizdo ryškumo sumažėjimą
- Dažnas širdies plakimas, spaudimas krūtinėje, širdies priepuolis ir (arba) sumažėjęs kraujo tekėjimas į širdį, kraujo krešulys arterijoje (kraujagyslėje)
- Kraujo krešulys plaučiuose. Simptomai: kosulys, skausmas krūtinėje, staigus dusulys ar kraujo atkosėjimas
- Kraujo krešulys giliojoje venoje, pvz., kojos
- Labai aukštas kraujospūdis, galintis sukelti insultą, staigus odos paraudimas
- Kraujavimas iš nosies, nosies varvėjimas, nosies užgulimas
- Vidurių pūtimas, sunkus ir skausmingas rijimas, gerklės skausmas, pilvo pūtimas, ištinės ir skausmingas liežuvis, dantenų uždegimas, skausmingumas ir (arba) kraujavimas
- Skonio pokyčiai ar skonio netekimas
- Svaigulys, spengimas ausyse; svaigulio ir sukimosi pojūtis (vertigo)
- Kraujavimas, pvz., į smegenis, iš burnos, dantenų plaučių, skrandžio, žarnų opų, moters lyties organų, išangės, antinksčių
- Kraujo atkosėjimas, vėmimas krauju
- Blyškumas ir silpnumas dėl per didelio nukraujavimo
- Vėmimas, nevirškinimas, vidurių užkietėjimas, burnos sausumas
- Odos niežėjimas, išbėrimas, kūno niežėjimas, odos lupimasis, odos sausumas, plaukų slinkimas, odos paraudimas, įskaitant rankų ir kūno odą, aknę
- Karščiavimas, krūtinės skausmas, pėdų ir kojų tinimas, drebulys ir žema kūno temperatūra
- Sąnarių skausmas, raumenų skausmas
- Padidėjęs baltymo kiekis šlapime
- Nenormalūs kepenų, kasos ir skydliaukės kraujo tyrimų rezultatai
- Kasos uždegimas, galintis sukelti stiprų skrandžio skausmą, kuris gali plisti į nugarą

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Pūlingas išbėrimas, grybelinė infekcija
- Greitai atsirandanti mėlynė, kraujosruvos odoje
- Per didelis skydliaukės aktyvumas (kuris gali sukelti padidėjusį apetitą, svorio mažėjimą, karščio netoleravimą, gausesnį prakaitavimą, drebulį, dažną širdies plakimą), padidėjusi skydliaukė
- Raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas
- Atminties praradimas
- Laikinas kraujo tekėjimo į smegenis sumažėjimas
- Ašarojimas
- Ausų užgulimas
- Sumažėjęs kraujo pratekėjimas širdies kraujagyslėmis
- Pepsinė opa plonojoje žarnoje
- Raudona, patinusi ir perštinti oda, odos pūslės, gausus prakaitavimas, dilgėlinė
- Raumenų silpnumas
- Gleivinės paburkimas ar sudirginimas
- Elektrokardiogramos (EKG) nenormalumai, dažnas ir (arba) nereguliarus širdies ritmas
- Širdies nepakankamumas. Simptomai: dusulys ar kulkšnių tinimas. Skysčio susikaupimo sukeltas plaučių pabrinkimas

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- Užpakalinės grižtamosios encefalopatijos sindromas (UGES). Simptomai: galvos skausmas, priepuoliai, energijos stoka, sumišimas, aklumas ar kiti regos ir neurologiniai sutrikimai

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Fotivda

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Fotivda sudėtis

Fotivda 890 mikrogramų kietosios kapsulės

Veiklioji medžiaga yra tivozanibas. Kiekvienoje kapsulėje yra tivozanibo hidrochlorido monohidrato, kuris atitinka 890 mikrogramų tivozanibo.

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os):

- *Kapsulės turinys*: manitolis, magnio stearatas.
- *Kapsulės apvalkalas*: želatina, titano dioksidas (E171), indigokarminas (E132), geltonasis geležies oksidas (E172).
- *Spausdinimo rašalas, geltonas*: šelakas, propilenglikolis, stiprus amoniako tirpalas, titano dioksidas (E171), tartrazino aliuminio dažalas (E102) (žr. 2 skyriuje „Fotivda sudėtyje yra tartrazino (E102)“).
- *Spausdinimo rašalas, mėlynas*: šelakas, propilenglikolis, stiprus amoniako tirpalas, indigokarmino aliuminio dažalas (E132).

Fotivda 1340 mikrogramų kietosios kapsulės

Veiklioji medžiaga yra tivozanibas. Kiekvienoje kapsulėje yra tivozanibo hidrochlorido monohidrato, kuris atitinka 1340 mikrogramų tivozanibo.

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os):

- *Kapsulės turinys*: manitolis, magnio stearatas.
- *Kapsulės apvalkalas*: želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172).
- *Spausdinimo rašalas, mėlynas*: šelakas, propilenglikolis, stiprus amoniako tirpalas, indigokarmino aliuminio dažalas (E132).

Fotivda išvaizda ir kiekis pakuotėje

Fotivda 890 mikrogramų kietosios kapsulės yra su tamsiai mėlynu nepermatomu dangteliu ir ryškiai geltonu nepermatomu korpusu, ant dangtelio geltonu rašalu išspausdinta „TIVZ“, o ant korpuso tamsiai mėlynu rašalu – „LD“.

Fotivda 1340 mikrogramų kietosios kapsulės yra su ryškiai geltonu nepermatomu dangteliu ir ryškiai geltonu nepermatomu korpusu, ant dangtelio tamsiai mėlynu rašalu išspausdinta „TIVZ“, o ant korpuso tamsiai mėlynu rašalu – „SD“.

Fotivda 890 mikrogramų ir Fotivda 1340 mikrogramų tiekiami 21 kapsulių pakuotėje DTPE buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.