

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fotivda 890 mikrogramu cietās kapsulas

Fotivda 1340 mikrogramu cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Fotivda 890 mikrogramu cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur tivozaniba hidrohlorīda monohidrātu, kas ekvivalents 890 mikrogramiem tivozaniba (*Tivozanib*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur tartrazīna (E102) (8-12% no dzeltenās apdrukas tintes sastāva) zīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fotivda 1340 mikrogramu cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur tivozaniba hidrohlorīda monohidrātu, kas ekvivalents 1340 mikrogramiem tivozaniba (*Tivozanib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Fotivda 890 mikrogramu cietās kapsulas

Cietā kapsula ar tumši zilu, necaurspīdīgu vāciņu un spilgti dzeltenu, necaurspīdīgu korpusu, uz vāciņa dzeltenas tintes uzdruka „TIVZ” un uz korpusa tumši zilas tintes uzdruka „LD”.

Fotivda 1340 mikrogramu cietās kapsulas

Cietā kapsula ar spilgti dzeltenu, necaurspīdīgu vāciņu un spilgti dzeltenu, necaurspīdīgu korpusu, uz vāciņa tumši zilas tintes uzdruka „TIVZ” un uz korpusa tumši zilas tintes uzdruka „SD”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Fotivda ir paredzēts lietot kā pirmās izvēles līdzekli pieaugušo pacientu ar progresējošu nieru šūnu karcinomu (NŠK) ārstēšanai un pieaugušiem pacientiem pēc slimības progresēšanas, kuri iepriekš saņēmuši vienu citokīnu terapiju progresējošai NŠK un agrāk nav ārstēti ar VEGFR un mTOR ceļu inhibitoru.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Fotivda jāuzrauga pretvēža līdzekļu lietošanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Ieteicamā tivozaniba deva ir 1340 mikrogrami vienu reizi dienā 21 dienu, kam seko 7 dienu atpūtas periods, kas kopā veido pilnu 4 nedēļu ārstēšanas ciklu.

Šī ārstēšanas shēma jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Dienā drīkst lietot ne vairāk kā vienu Fotivda devu.

Devas pielāgošana

Parādotes nevēlamām blakusparādībām, var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt tivozaniba terapiju un/vai samazināt devu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sākotnējā pētījumā deva tika samazināta 3. pakāpes notikumiem un pārtraukta 4. pakāpes notikumiem.

Ja nepieciešama devas samazināšana, tivozaniba devu var samazināt līdz 890 mikrogramiem vienu reizi dienā, pieturoties pie normālas 21 dienas ārstēšanas shēmas, kam seko 7 dienu atpūtas periods.

Izlaista deva

Ja tika izlaista deva, nedrīkst lietot citu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nākošā deva ir jālieto nākamajā plānotajā lietošanas reizē.

Jā sākas vemšana, nedrīkst lietot vēl vienu devu; nākošā deva ir jālieto nākamajā plānotajā lietošanas reizē.

Īpašas populācijas

Pediatriskā populācija

Tivozaniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tivozanibs nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā progresējošas nieru šūnu karcinomas gadījumā.

Gados vecāki pacienti

Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Īpaša piesardzība ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo pieredze ir ierobežota, kā arī pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, jo nav pieredzes par tivozaniba lietošanu šajā pacientu populācijā.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Visiem pacientiem jānovērtē aknu funkcionālie rādītāji, tostarp alanīnaminotransferāze (ALAT), aspartātaminotransferāze (ASAT), bilirubīns un sārmainā fosfatāze (SF), lai noteiktu aknu funkciju pirms tivozaniba terapijas uzsākšanas un ārstēšanas laikā.

Tivozanibs nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jāārstē ar vienu tivozaniba 1340 mikrogramu kapsulu katru otro dienu, jo ar 1340 miligramu devu katru dienu tiem var būt palielināts nevēlamo blakusparādību rašanās risks pastiprinātas iedarbības dēļ (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, lietojot tivozanību, deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem tivozanibs jālieto piesardzīgi un rūpīgi kontrolējot panesamību.

Lietošanas veids

Fotivda paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Fotivda var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdeni, un tās nedrīkst atvērt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kopā ar divšķautņņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošām augu izcelsmes zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipertensija

Klīniskajos pētījumos ar tivozanibu parādījās hipertensija (tostarp persistējoša smaga hipertensija) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aptuveni vienai trešdaļai pacientu hipertensija attīstījās pirmo 2 ārstēšanas mēnešu laikā. Pirms tivozaniba lietošanas uzsākšanas rūpīgi jākontrolē asinsspiediens. Ārstēšanas laikā jānovēro, vai pacientiem nav parādījusies hipertensija un jāārstē pēc nepieciešamības ar antihipertensīvajiem līdzekļiem atbilstoši standarta medicīniskajai praksei. Ja persistējoša hipertensija saglabājas neskatoties uz antihipertensīvo terapiju, jāsamazina tivozaniba deva, vai ārstēšana jāpārtrauc un jāatsāk, izmantojot mazāku devu, kad asinsspiediens tiek kontrolēts, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Persistējošas smagas hipertensijas, mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroma (skatīt turpmāk) vai citu hipertensijas komplikāciju gadījumā jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Pacientus, kas lieto antihipertensīvās zāles, jāturpina novērot pēc tivozaniba pārtraukšanas uz laiku vai pilnīgas pārtraukšanas, lai varētu konstatēt hipotensiju.

Arteriālās trombembolijas gadījumi

Klīniskajos pētījumos ar tivozanibu parādījās arteriālās trombembolijas gadījumi (ATE) (skatīt 4.8. apakšpunktu). ATE riska faktori ir ļaundabīga slimība, vecums > 65 gadiem, hipertensija, cukura diabēts, smēķēšana, hiperholesterinēmija un trombembolija anamnēzē. Tivozanibs nav pētīts pacientiem, kuriem ATE bijusi 6 mēnešu laikā pirms klīniskā pētījuma uzsākšanas. Tivozanibs jālieto piesardzīgi pacientiem, kas pakļauti šādu slimību riskam vai kuriem ir šādas slimības anamnēzē (piemēram, miokarda infarkts, insults).

Venozās trombembolijas gadījumi

Klīniskajos pētījumos ar tivozanibu tika ziņots par venozās trombembolijas gadījumiem (VTE), tostarp plaušu emboliju un dziļo vēnu trombozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). VTE riska faktori ir smaga ķirurģiska operācija, multipla trauma, VTE anamnēzē, vecums, aptaukošanās, sirds vai elpošanas mazspēja un ilgstoša imobilitāte. Tivozanibs nav pētīts pacientiem, kuriem VTE bijusi 6 mēnešu laikā pirms klīniskā pētījuma uzsākšanas. Lēmums par ārstēšanu, jo īpaši pacientiem, kas pakļauti VTE riskam, jāpieņem, pamatojoties uz ieguvuma/riska vērtējumu konkrētam pacientam.

Sirds mazspēja

Klīniskajos pētījumos ar tivozanibu monoterapijas veidā pacientiem ar NŠK tika ziņots par sirds mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sirds mazspējas pazīmes un simptomi periodiski jānovēro visas ārstēšanas ar tivozanibu laikā. Sirds mazspējas novēršanai var būt nepieciešams īslaicīgi vai pilnīgi pārtraukt tivozaniba terapiju un/vai samazināt tivozaniba devu, kā arī jāārstē sirds mazspējas potenciālos iemeslus, piemēram, hipertensiju.

Asiņošana

Klīniskajos pētījumos ar tivozanibu tika ziņots par asiņošanas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tivozanibs jālieto piesardzīgi pacientiem, kas pakļauti asiņošanas riskam vai kuriem ir asiņošana anamnēzē. Ja asiņošanas gadījumā nepieciešama medicīniska iejaukšanās, tivozaniba lietošana uz laiku jāpārtrauc.

Proteīnūrija

Klīniskajos pētījumos ar tivozanibu tika ziņots par proteīnūriju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama proteīnūrijas kontrole pirms ārstēšanas uzsākšanas un periodiski arī ārstēšanas laikā. Pacientiem, kuriem attīstās 2. pakāpes (> 1,0–3,4 g/24 stundās) vai 3. pakāpes ($\geq$ 3,5 g/24 stundās) proteīnūrija (Nacionālā vēža institūta (*National Cancer Institute*) Vispārējie terminoloģijas kritēriji nevēlamiem notikumiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [NCI CTCAE]), tivozaniba deva jāsamazina vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc. Ja pacientam attīstās 4. pakāpes proteīnūrija (nefrotiskais sindroms), tivozaniba lietošana jāpārtrauc. Proteīnūrijas riska faktori ietver augstu asinsspiedienu.

Hepatotoksicitāte

Klīniskajos pētījumos ar tivozanibu tika ziņots par ALAT, ASAT un bilirubīna līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). ASAT un ALAT līmeņu paaugstināšanās lielākoties

nenotika kopā ar bilirubīna paaugstināšanos. ASAT, ALAT, bilirubīns un SF jākontrolē pirms tivozaniba terapijas uzsākšanas un periodiski arī ārstēšanas laikā, jo pastāv potenciāls hepatotoksicitātes risks (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tivozanibs nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

Klīniskajos pētījumos pēc ārstēšanas ar tivozanibu tika apstiprināts viens PRES gadījums (skatīt 4.8. apakšpunktu). PRES ir neiroloģiska rakstura traucējums, kas var izpausties ar galvassāpēm, krampju lēkmēm, letarģiju, apjukumu, aklumu un citiem redzes un neiroloģiskiem traucējumiem. Var parādīties viegla vai smaga hipertensija. PRES diagnozes apstiprināšanai jāveic magnētiskās rezonanses izmeklēšana. Pacientiem, kuriem attīstās PRES pazīmes un simptomi, tivozaniba lietošana jāpārtrauc. Nav zināms, vai tivozaniba terapiju ir droši atsākt pacientiem ar iepriekšēju PRES un tivozaniba terapija šiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Plaukstu-pēdu ādas reakcija (PPĀR)

Klīniskajos pētījumos ar tivozanibu tika ziņots par plaukstu-pēdu ādas reakciju (palmāri-plantāru eritrodizestēziju). Lielākajai daļai gadījumu piecos nieru šūnu karcinomas monoterapijas pētījumos bija KTK 1. vai 2. pakāpe (≥ 3 . pakāpes KTK tika novērots $< 2\%$ ar tivozanibu ārstētiem pacientiem) un nopietnas blakusparādības netika novērotas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Plaukstu-pēdu ādas reakcijas (PPĀR) ārstēšana var ietvert vietēju terapiju simptomu mazināšanai, apsverot ārstēšanas pārtraukšanu uz laiku un/vai ārstnieciskās devas samazināšanu, vai, smagu un nepārejošu traucējumu gadījumā, arī pilnīgu terapijas pārtraukšanu.

QT intervāla pagarināšanās

Klīniskajos pētījumos ar tivozanibu tika ziņots par QT/QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). QT/QTc intervāla pagarināšanās var izraisīt paaugstinātu ventrikulāras aritmijas risku. Tivozanibu ieteicams lietot piesardzīgi pacientiem, kuriem ir QT/QTc intervāla pagarināšanās vai attiecīga sirds slimība anamnēzē, vai pacientiem, kuri lieto citas zāles, kas paaugstina QT intervālu. Ieteicams pierakstīt elektrokardiogrammu ārstēšanas sākumā un periodiski pēc tam, kā arī uzturēt elektrolītu (piemēram, kalcija, magnija, kālija) līmeni normas robežās.

Kuņģa-zarnu trakta perforācija/fistula

Kuņģa-zarnu trakta perforācijas vai fistulas simptomus ieteicams periodiski novērot tivozaniba terapijas laikā un tivozanibs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir kuņģa-zarnu trakta perforācijas vai fistulas rašanās risks.

Brūču dzīšanas sarežģījumi

Piesardzības dēļ pacientiem, kuriem tiek veikta plaša ķirurģiska operācija, ieteicams uz laiku pārtraukt tivozaniba terapiju. Lēmums atsākt tivozaniba lietošanu pēc operācijas jāpieņem, klīniski novērtējot, vai brūce ir pietiekami labi sadzijusi.

Hipotireoze

Klīniskajos pētījumos ar tivozanibu tika ziņots par hipotireozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Atbilstoši novērojumiem, tivozaniba terapijas laikā hipotireoze var parādīties jebkurā laikā un attīstās jau pirmo divu mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Hipotireozes riska faktori ietver hipotireozi anamnēzē un antitireoīdo zāļu lietošanu. Vairogdziedzera funkcija jākontrolē pirms ārstēšanas uzsākšanas un periodiski arī ārstēšanas ar tivozanibu laikā. Hipotireoze jāārstē atbilstoši standarta medicīniskai praksei.

Gados vecāki pacienti

Disfonijas, caurejas, noguruma, samazinātas ķermeņa masas, samazinātas ēstgribas un hipotireozes biežuma pieaugums konstatēts pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem. Veselības aprūpes speciālistiem jāapzinās, ka gados vecākiem pacientiem var būt palielināts nevēlamo blakusparādību risks.

Tartrazīns

Fotivda 890 mikrogramu cietās kapsulas satur tartrazīnu (E102), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms Fotivda terapijas šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kontrindikācijas vienlaicīgai lietošanai

Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošās augu izcelsmes zāles ir kontrindicētas. Ja pacients jau lieto divšķautņu asinszāli, pirms tivozaniba terapijas uzsākšanas tās lietošana jāpārtrauc. Divšķautņu asinszāles stimulējošais efekts var saglabāties vismaz 2 nedēļas pēc divšķautņu asinszāles terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A4 induktori

Klīniskajos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem vienas 1340 mikrogramu tivozaniba devas vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 induktoru līdzsvara stāvoklī (rifampinu 600 mg vienu reizi dienā) samazināja tivozaniba vidējo pusperiodu no 121 līdz 54 stundām, kas bija saistīts ar vienas devas $AUC_{0-\infty}$ samazinājumu par 48% salīdzinot ar $AUC_{0-\infty}$ bez rifampina. Vidējie C_{max} un AUC_{0-24hr} netika ievērojami ietekmēti (attiecīgi 8% palielinājums un 6% samazinājums). Spēcīgu CYP3A4 induktoru klīniskā iedarbība ar atkārtotu tivozaniba devu ikdienas lietošanā nav pētīta, bet vidējais laiks līdz līdzsvara stāvokļa sasniegšanai un tivozaniba vidējā līdzsvara stāvokļa koncentrācija serumā var potenciāli samazināties pusperioda samazināšanās dēļ. Tivozanibs vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, ja tādi tiek lietoti, jālieto piesardzīgi.

Domājams, ka vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem nav sagaidāma klīniski nozīmīga ietekme uz tivozaniba iedarbību.

CYP3A4 inhibitori

Klīniskajos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem tivozaniba vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu (400 mg reizi dienā) neietekmēja tivozaniba koncentrāciju serumā (C_{max} vai AUC); tādēļ CYP3A4 inhibitori visdrīzāk neietekmēs tivozaniba iedarbību.

Zāles, kuru uzsūkšanos zarnu traktā ierobežo BCRP

Tivozanibs nomāc transporta olbaltumu BCRP *in vitro*, tomēr šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma (skatīt 5.2. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, lietojot tivozanību vienlaicīgi ar rosuvastatīnu. Jāapsver alternatīva statīna lietošana, kura uzsūkšanos zarnu traktā neierobežo BCRP. Pacientiem, kuri lieto perorālu BCRP substrātu ar klīniski nozīmīgu izplūdes mijiedarbību kuņģī, jānodrošina atbilstošs laika logs (piemēram, 2 stundas) starp tivozaniba un BCRP substrāta lietošanu.

Kontracepcijas līdzekļi

Šobrīd nav zināms, vai tivozanibs samazina hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, un tādēļ sievietēm, kas izmanto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jālieto arī barjeras metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizvairās no grūtniecības tivozaniba terapijas laikā. Vīriešu, kas lieto tivozanību, dzimumpartnerēm arī jāizvairās no grūtniecības. Vīriešiem un sievietēm un viņu dzimumpartneriem jālieto efektīvas kontracepcijas metodes terapijas laikā, kā arī vismaz vienu mēnesi pēc terapijas pabeigšanas. Šobrīd nav zināms, vai tivozanibs samazina hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, un tādēļ sievietēm, kas izmanto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jālieto arī barjeras metode.

Grūtniecība

Dati par tivozaniba lietošanu grūtniecības periodā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tivozanību nevajadzētu lietot grūtniecības laikā. Ja tivozanību lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība tivozaniba lietošanas laikā, viņai jāizskaidro risks, kādam var būt pakļauts auglis.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tivozanibs izdalās cilvēka pienā, tomēr tāda iespēja pastāv. Tā kā zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, var parādīties tivozaniba izraisītas nevēlamās blakusparādības, lietojot tivozanību, sievietēm nevajadzētu barot ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka tivozaniba terapija var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tivozanibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābūt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, ja tivozaniba terapijas laikā viņiem parādās astēnija, nogurums un/vai reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Apvienotie dati par 674 pacientiem ar progresējošu NŠK, kas turpināja lietot tivozanību kā sākotnējo pētījuma terapiju piecos pamata NŠK monoterapijas pētījumos, tika vērtēti, veicot vispārējo tivozaniba drošuma un panesamības novērtējumu.

Vissvarīgākā nopietnā nevēlamā blakusparādība ir hipertensija.

Biežākās jebkādas smaguma pakāpes blakusparādības iekļauj hipertensiju (47,6%), disfoniju (26,9%), nogurumu (25,8%) un caureju (25,5%).

Piecos pamata NŠK monoterapijas pētījumos tivozaniba lietošana tika pārtraukta 20 pacientiem (3%) nevēlamo blakusparādību dēļ, visbiežāk saistībā ar hipertensiju (0,4%), persistējošu smagu hipertensiju (0,3%) un akūtu miokarda infarktu (0,3%). Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāsamazina tivozaniba deva / jāpārtrauc terapija, bija hipertensija (4,7%), caureja (3,1%), nogurums (1,8%).

Pacienti, kas saņem tivozanību kā sākotnējo terapiju, tika novērotas trīs nevēlamās blakusparādības ar letālu iznākumu; viena bija nekontrolējama hipertensija ar aizdomām par iespējamo pārdozēšanu (skatīt 4.9. apakšpunktu) un divas pārējās tika reģistrētas vienkārši kā nāve.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Tālāk redzami apkopoti dati par nevēlamām blakusparādībām, kuras tika novērotas pacientiem, kuri turpināja lietot tivozanību kā sākotnējo pētījuma terapiju piecos pamata NŠK monoterapijas pētījumos, un kas norādītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK) un sastopamības biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā OSK grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā (norādītas, izmantojot nevēlamo blakusparādību biežumus jebkuru cēloņu dēļ)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas			Sēnīšu infekcija Pustulozi izsitumi		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija	Trombocitopēnija Paaugstināts hemoglobīna līmenis		
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Hipotireoze	Hipertireoze Struma ¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Anoreksija			
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs			
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Perifēra neiropātija ² Reibonis Disgeizija ³	Transitoriska išēmiska lēkme Atmiņas traucējumi ⁴	Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES) ⁵	
Acu bojājumi		Redzes traucējumi ⁶	Pastiprināta asarošana		
Ausu un labirinta bojājumi		Galvas reibonis Troksnis ausīs	Aizlikta ausis		
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda infarkts (akūts) / išēmija ⁷ Stenokardija Tahikardija ⁸	Plaušu tūska Koronāro artēriju mazspēja Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā		
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Asiņošana ⁹ Arteriālā trombembolija ¹⁰ Venoza trombembolija ¹¹ Persistējoša smaga hipertensija ¹² Pietvīkums ¹³			aneirismas un artēriju disekcijas
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa ¹⁴ Disfonija Klepus	Deguna asiņošana Rinoreja Deguna aizsprostojums			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā ¹⁵ Slikta dūša Caureja Stomatīts ¹⁶	Pankreatīts ¹⁷ Disfāģija ¹⁸ Vemšana Gastroezofageālā atvīļņa slimība Vēdera uzpūšanās Glosīts ¹⁹ Gingivīts ²⁰ Dispepsija Aizcietējumi Sausa mute Meteorisms	Divpadsmitpirkstu zarnas čūla		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts ALAT / ASAT līmenis ²¹ Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs			
Ādas un zemādas audu bojājumi	Palmāras-plantāras eritrodizestēzijas sindroms / plaukstu-pēdu ādas reakcija (PPE/PPĀR)	Ādas lobīšanās Eritēma ²² Nieveze ²³ Alopēcija Izsitumi ²⁴ Akne ²⁵ Sausa āda	Nātrene Dermatīts ²⁶ Hiperhidroze Kserodermija		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	Artralģija Mialģija Krūškurvja skeleta muskuļu sāpes	Muskuļu vājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Proteinūrija Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes ²⁷ Astēnija Nogurums	Sāpes krūtīs ²⁸ Drebuļi ²⁹ Drudzis Perifēra tūska	Ģlotādas iekaisums		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Izmeklējumi	Ķermeņa masas samazināšanās	Paaugstināts amilāzes līmenis Paaugstināts lipāzes līmenis Vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeņa paaugstināšanās asinīs			

Nevēlamās blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem norādītas, izmantojot nevēlamo blakusparādību biežumus jebkuru cēloņu dēļ.

Apvienoti šādi termini:

- 1 Struma, tostarp toksiska nodulāra struma.
- 2 Perifērā sensorā neiropātija, tostarp hiperestēzija, hipostēzija, mononeiropātija, perifēra neiropātija, perifērā sensorā neiropātija un parestēzija.
- 3 Disgeizija, tostarp ageizija, disgeizija un hipogeizija.
- 4 Atmiņas traucējumi, tostarp amnēzija un atmiņas traucējumi.
- 5 PRES netika novērots pacientiem, kuri tika ārstēti ar tivozanību piecos NŠK monoterapijas pētījumos. Vienam pacientam pētījumā AV-951-09-901 bija 4. pakāpes PRES un hipertensija.
- 6 Redzes traucējumi, tostarp pazemināts redzes asums, neskaidra redze un redzes traucējumi.
- 7 Miokarda infarkts (akūts) / išēmija, tostarp akūts miokarda infarkts, tahikardija un miokarda infarkts.
- 8 Tahikardija, tostarp sinusa tahikardija, supraventrikulāra tahikardija, tahikardija un paroksizmla tahikardija.
- 9 Asiņošana, tostarp virsnieru asiņošana, asiņošana no anālās atveres, dzemdes kakla asiņošana, divpadsmitpirkstu zarnas čūlas asiņošana, smaganu asiņošana, asins vemšana, hemoptīze, hemorāģiska anēmija, hemorāģisks erozīvs gastrīts, hemorāģisks insults, mutes dobuma asiņošana, plaušu asiņošana un asiņošana elpceļos.
- 10 Arteriālā trombembolija, tostarp akūts miokarda infarkts, artēriju tromboze, iegurņa artērijas tromboze, išēmisks insults, miokarda infarkts un transitoriska išēmiska lēkme.
- 11 Venozā trombembolija, tostarp dziļo vēnu tromboze, venozā embolija un plaušu embolija.
- 12 Persistējoša smaga hipertensija, tostarp hipertensīvā krīze.
- 13 Pietvīkums, tostarp pietvīkums un karstuma viļņi.
- 14 Aizdusa, tostarp aizdusa un aizdusa pie fiziskas slodzes.
- 15 Sāpes vēderā, tostarp vēdera diskomforts, sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā un vēdera rigiditāte.
- 16 Stomatīts, tostarp diskomforts mutes dobumā, bojājumi mutes dobumā un stomatīts.
- 17 Pankreatīts, tostarp pankreatīts un akūts pankreatīts.
- 18 Disfāģija, tostarp disfāģija, odinofāģija un orofaringeālas sāpes.
- 19 Glosīts, tostarp glosīts un glosodīnija.
- 20 Gingivīts, tostarp smaganu asiņošana, smaganu bojājumi, smaganu sāpes un gingivīts.
- 21 Paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis / paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis, tostarp paaugstināts ALAT līmenis un paaugstināts ASAT līmenis.
- 22 Eritēma, tostarp eritēma, ģeneralizēta eritēma un palmārā eritēma.
- 23 Nieze, tostarp ģeneralizēta nieze un nieze.
- 24 Izsitumi, tostarp izsitumi, eritematozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi un niezoši izsitumi.
- 25 Akne, tostarp akne un aknes veida dermatīts.
- 26 Dermatīts, tostarp dermatīts un bullozs dermatīts.
- 27 Sāpes, tostarp sāpes kaulos, vēža sāpes, sāpes sānā, sāpes cirksnī, sāpes mutes dobumā, sāpes, sāpes ekstremitātēs un sāpes audzēja apvidū.
- 28 Sāpes krūtīs, tostarp sāpes krūtīs un sāpes krūtīs, kas nav saistītas ar sirds slimībām.
- 29 Drebuļi, tostarp drebuļi un hipotermija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipertensija

Par hipertensiju kā par nevēlamo blakusparādību tika ziņots 47,6% pacientu, kas lietoja tivozanību kā sākotnējo terapiju; 23,0% gadījumu hipertensijas KTK bija ≥ 3 . pakāpi. Persistējoša smaga hipertensija („hipertensīvā krīze”) tika novērota kā nevēlamā blakusparādība 1,0%, ar KTK 3. vai augstāko pakāpi – 0,9%. Viens pacients nomira no nekontrolējamās hipertensijas ar aizdomām par iespējamo pārdozēšanu.

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES)

PRES (ko pazīst arī ar nosaukumu atgriezenisks mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES))) tika apstiprināts vienam pacientam bez NŠK pēc aptuveni 8 nedēļām, lietojot tivozanibu. PRES ir neiroloģiska rakstura traucējums, kas var izpausties ar galvassāpēm, krampju lēkmēm, letarģiju, apjukumu, aklumu un citiem redzes un neiroloģiskiem traucējumiem. Var parādīties viegla līdz smaga hipertensija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Venozā trombembolija

Par plaušu emboliju tika ziņots pacientiem (0,7%), kas saņēma tivozanibu kā sākotnējo pētījuma terapiju piecos pamata NŠK monoterapijas pētījumos, un lielākai daļai bija KTK pakāpe ≥ 3 (skatīt 4.4. apakšpunktu). Diviem pacientiem (0,3%), kas saņēma sākotnējo tivozaniba terapiju, tika ziņots arī par dziļo vēnu trombozi un vienam pacientam (0,1%) bija KTK pakāpe ≥ 3 .

Arteriālās trombembolijas gadījumi

Ar arteriālo trombemboliju saistītas nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas saņēma tivozanibu kā sākotnējo terapiju, bija išēmisks insults (1,0%), miokarda infarkts (0,7%), transitoriska išēmiska lēkme (0,7%) un akūts miokarda infarkts (0,4%), lielākai daļai no kurām tika piešķirta vismaz KTK 3. pakāpe, kā arī iegurņa artērijās tromboze (0,1%). Ar arteriālo trombemboliju saistītas nevēlamās blakusparādības neizraisīja nāvi nevienam pacientam, kas saņēma tivozanibu kā sākotnējo terapiju, taču miokarda infarkta gadījums pacientam, kas saņēma otrās līnijas tivozanibu beidzās ar letālu iznākumu.

Sirds mazspēja

Par plaušu tūsku tika ziņots diviem pacientiem (0,3%), kas saņēma tivozanibu kā sākotnējo pētījuma terapiju piecos pamata NŠK monoterapijas pētījumos. Abām blakusparādībām bija KTK 3. pakāpe (skatīt 4.4. apakšpunktu).

QT/QTc intervāla pagarināšanās

Par QT intervāla pagarināšanos tika ziņots diviem pacientiem (KTK 2. pakāpe un 3. pakāpe), kas piedalījās tivozaniba kardiālā drošuma pētījumā, neviena no reakcijām netika atzīta par nopietnu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Hipotireoze

Par hipotireozi kā par nevēlamo blakusparādību tika ziņots 5,6% pacientu sākotnējās terapijas laikā un visos gadījumos KTK bija 2. vai zemāka pakāpe. Vienam pacientam tā tika atzīta par nopietnu.

Asiņošana

Pamata monoterapijas pētījumos sākotnējās ārstēšanas laikā tika ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Monoterapijas pētījumu laikā divi pacienti saņēma pārmērīgas tivozaniba devas. Pacientam ar hipertensiju anamnēzē sākās smaga nekontrolēta hipertensija ar letālu iznākumu pēc trīs 1340 mikrogramu tivozaniba devām vienā dienā (kopā 4020 mikrogrami). Otram pacientam, kurš bija lietojis divas 1340 mikrogramu tivozaniba devas vienā dienā (kopā 2680 mikrogrami), nevēlamo blakusparādību nebija.

Pirms tivozaniba lietošanas uzsākšanas labi jākontrolē asinsspiediens un ārstēšanas laikā jānovēro, vai pacientiem nav parādījusies hipertensija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, tivozaniba lietošana jāpārtrauc un jānovēro, vai pacientam nav parādījusies hipertensija, kā arī jāārstē pēc nepieciešamības ar antihipertensīvajiem līdzekļiem. Tivozaniba pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas ārstēšanas vai antidota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01EK03

Darbības mehānisms

Tivozanibs spēcīgi un selektīvi bloķē visus 3 asinsvadu endotēlija augšanas faktora receptorus (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptors* (VEGFR)) un pierādīts, ka tas bloķē arī dažādas VEGF izraisītas biķīmiskas un bioloģiskas reakcijas *in vitro*, tostarp visu trīs VEGFR 1., 2. un 3. receptoru VEGF liganda izraisīto fosforilāciju, un cilvēka endoteliālo šūnu proliferāciju. Nākamā kināze, kura tiek visspēcīgāk nomākta, ir c-kit, kura ir 8 reizes mazāk jutīga pret tivozaniba nomācošo iedarbību nekā VEGFR 1., 2. un 3. receptors. VEGF ir spēcīgs mitogēns faktors, kuram ir centrālā loma angiogēnēzē un asinsvadu permeabilitātē audzēja audos. Bloķējot VEGF izraisīto VEGFR aktivizāciju, tivozanibs nomāc angiogēnēzi un asinsvadu permeabilitāti audzēja audos, tādējādi nomācot audzēja augšanu *in vivo*.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tivozaniba efektivitāte progresējošas NŠK ārstēšanā tika pētīta tālāk minētajā randomizētajā klīniskajā pētījumā.

Pētījums AV-951-09-301

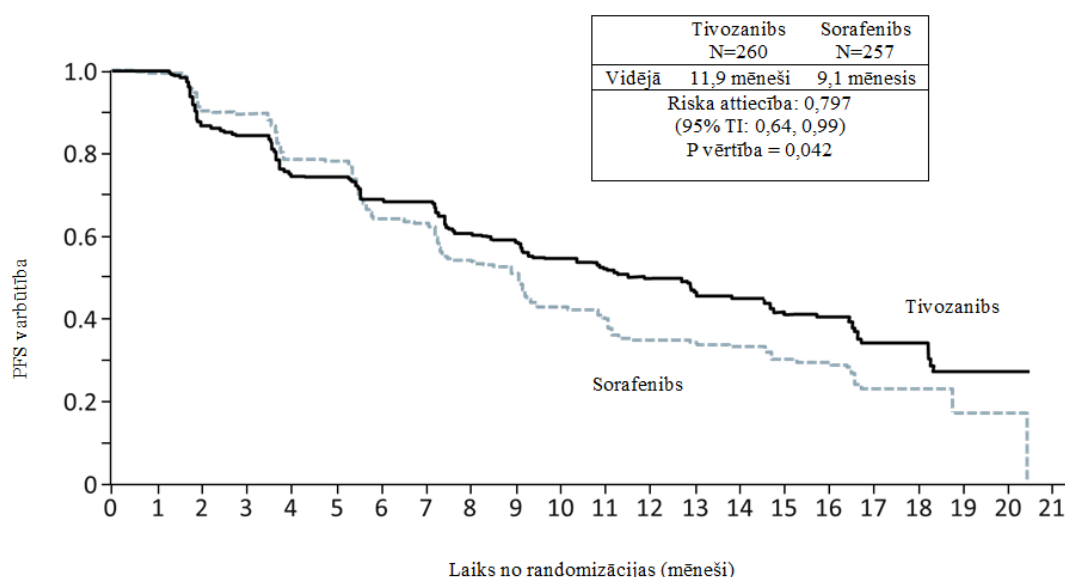
Šis kontrolēts klīniskais pētījums bija 3. fāzes daudzcentru, atklāts, starptautisks, randomizēts pētījums, kurā tivozanibs tika salīdzināts ar sorafenibu pacientiem ar progresējošu NŠK. Pieci simti septiņpadsmit (517) pacienti ar recidivējošu vai metastātisku NŠK ar gaišo šūnu komponentu tika randomizēti (1:1), lai saņemtu tivozanību 1340 mikrogramus vienu reizi dienā pēc grafika: 3 ārstēšanas nedēļas un 1 nedēļa bez terapijas (terapijas shēma 3/1) vai sorafenibu 400 mg divas reizes dienā. Pētījumā tika iekļauti pacienti, no kuriem visiem bija iepriekš veiktas nefrektomijas un kuri vai nu nav iepriekš saņēmuši terapiju, vai ir saņēmuši vienu iepriekšēju sistēmisku metastātisku terapiju (imūnterapiju/ķīmijterapiju); iepriekšējas terapijas, kas vērstas tieši pret VEGF vai mehānistisku rapamicīna mērķa receptoru (mTOR), nebija atļautas. Terapijas maiņa uz tivozaniba grupu bija pieļaujama, kad atsevišķā pētījuma pagarinājuma protokolā pēc atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem norobežotu audzēju gadījumā (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST)) bija, lietojot sorafenibu, noteikta progresēšana.

Primārais pētījuma mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) pēc maskēta neatkarīga radioloģiska vērtējuma; galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (OS) un objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) pēc neatkarīga radioloģiska vērtējuma.

Populācijā, kurai nozīmēta ārstēšana (ITT), bija 517 pacienti, 260 no kuriem tika randomizēti tivozaniba saņemšanai, bet 257 – sorafeniba saņemšanai. Demogrāfiskie un slimības izejas līmeņa rādītāji bija pārsvarā labi līdzsvaroti tivozaniba un sorafeniba grupā pēc vecuma (vidējais vecums, attiecīgi 58,2 un 58,4), dzimuma (attiecīgi 71,2% un 73,5% vīriešu), rases (attiecīgi 95,8% un 96,9% baltās rases), ģeogrāfiskā reģiona (attiecīgi 88,1% un 88,7% no Centrāleiropas un Austrumeiropas) un iepriekšējās metastātiskās NŠK ārstēšanas (attiecīgi 69,6% un 70,8%). 30% pacientu, kuri saņēmuši iepriekšējo ārstēšanu, dominējošā terapija bija alfa interferons kā monoterapija, kuru saņēma 75 pacienti tivozaniba grupā un 62 pacientu sorafeniba grupā.

Pēc neatkarīga radioloģiska vērtējuma tivozanibs parādīja statistiski nozīmīgu uzlabojumu PFS un ORR rādītājos salīdzinot ar sorafenibu (2. tabula un 1. attēls).

1. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas diagramma, neatkarīgs radioloģisks vērtējums (ITT populācija)



2. tabula. Efektivitātes analīze pēc neatkarīga radioloģiska vērtējuma (ITT populācija)

	Tivozanibs		Sorafenibs		Riska attiecība (95% TI)	P vērtība (log rank tests)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas [vidējā, mēneši (95% TI)], ITT populācija	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
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (95% TI), ITT populācija	N=260	33,1% (27,4, 39,2)	N=257	23,3% (18,3, 29,0)		0,014 ^c
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, apakšgrupa, kurai metastātiska NŠK iepriekš nebija ārstēta [vidējā, mēneši (95% TI)]	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
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, apakšgrupa, kurai metastātiska NŠK iepriekš bija vienreiz ārstēta [vidējā, mēneši (95% TI)]	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 Tivozaniba un sorafeniba grupu riska attiecība, pēc stratificēta Koksas (Cox) proporcionālā riska modeļa. Stratifikācijas faktori ir iepriekšējās ārstēšanas (0 vai 1) un metastāžu veidošanas vietu / iesaistīto orgānu skaits (1 vai ≥ 2). Pieņemot, ka riski ir proporcionāli, riska attiecība, kas mazāka par 1, nozīmē riska attiecības samazinājumu tivozaniba labā.

^b p- vērtības pamats ir stratificētais log rank tests. Stratifikācijas faktori ir iepriekšējās ārstēšanas (0 vai 1) un metastāžu veidošanas vietu / iesaistīto orgānu skaits (1 vai ≥ 2).

^c p vērtība pēc stratificētas Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) statistikas. Stratifikācijas faktori ir iepriekšējās ārstēšanas (0 vai 1) un metastāžu veidošanas vietu / iesaistīto orgānu skaits (1 vai ≥ 2).

^d Tivozaniba un sorafeniba grupu riska attiecības analīze apakšgrupās, pēc nestratificēta Koksas (Cox) proporcionālā riska modeļa. Pieņemot, ka riski ir proporcionāli, riska attiecība, kas mazāka par 1, nozīmē riska attiecības samazinājumu tivozaniba labā.

^e p vērtības pamats apakšgrupu analīzēm ir nestratificētais log rank tests.

OS bija galvenais sekundārais mērķa kritērijs sākotnējā pētījumā un analizē bija iekļauti dati no visiem randomizētiem pacientiem, arī tiem, kuriem, lietojot sorafenibu, slimība progresēja un tika mainīta terapija, lai tie saņemtu tivozanibu pētījuma pagarinājuma ietvaros. ITT populācijā bija novērota neliela skaitliska atšķirība starp abām grupām kopējās dzīvildzes rādītājā. Vidējā OS bija 28,2 mēneši (95% TI 22,5, 33,0) tivozaniba grupā salīdzinot ar 30,8 mēnešiem (95% TI 28,4, 33,3) sorafeniba grupā (RA=1,147, p=0,276).

Gados vecāki pacienti

Kontrolētā klīniskā pētījumā (AV-951-09-301), kurā 25% pacientu, kas saņēma tivozanibu, bija ≥ 65 gadi, vispārējās atšķirības efektivitātē gados vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem netika atrastas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pamata NŠK pētījumos dažas nevēlamās blakusparādības biežāk parādījās gados vecākiem cilvēkiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakodinamiskā iedarbība

Kardiālā drošuma pētījumā, kurā piedalījās 50 pacienti ar progresējošiem norobežotiem audzējiem, kuri tika ārstēti ar 1340 mikrogramiem tivozaniba vienu reizi dienā 21 dienu, vidējās izmaiņas izejas līmeņa QTcF 21. ārstēšanas dienā bija 6,8 ms. Maksimālās izmaiņas QTcF salīdzinot ar izeja līmeni, bija 9,3 ms (90% TI: 5, 13,6), kas radās 2,5 stundas pēc pēdējās devas 21. dienā. Izmaiņas centrālajā tendencē visu mērījumu dienu laikā un visos laika punktos bija 2,2 ms. Nevienam no pacientiem nebija > 500 ms izmaiņas QTcF; 2 pacientiem (4%) bija QTcF vērtības > 480 ms. Vienam pacientam (2%) bija > 60 ms izmaiņas, salīdzinot ar izejas līmeņa QTcF un 6 pacientiem (12%) bija izmaiņas no 30 ms līdz 60 ms, salīdzinot ar izejas līmeņa rādītāju (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus tivozanibam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās progresējošai nieru šūnu karcinomai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc tivozaniba perorālas lietošanas maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 2-24 stundu laikā. Pēc vienas 1340 mikrogramu devas vidējā C_{max} bija no 10,2 līdz 25,2 ng/ml gan veseli cilvēki, gan pacientu pētījumos. Vienas devas AUC_{0-inf} veseliem cilvēkiem pēc 1340 mikrogramu tivozaniba devas bija no 1950 līdz 2491 ng.hr/ml. Lietojot vienu 1340 mikrogramu tivozaniba devu katru dienu 21 vai 28 dienas C_{max} pacientiem ar NŠK bija no 67,5 līdz 94,3 ng/ml un AUC_{0-24} bija no 1180 līdz 1641 ng.h/ml. Iedarbība pieaug proporcionāli devas palielināšanai no 890 līdz 1340 mikrogramiem, kā arī atkarīga no devas lieluma plašākā diapazonā no 450 mg līdz 1790 mikrogramiem. Uzkrāšanās līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 6–7 reizes lielāka par iedarbību, kas novērota pēc vienas devas līmeņiem. Klīrenss ir līdzīgs gan akūtām, gan hroniskām devām, neuzrādot no laika atkarīgas izmaiņas FK.

Kad tivozanibs tika novērtēts ēdienreīzu iedarbības pētījumos ar veseliem cilvēkiem, ļoti trekni ēdieni samazināja maksimālās koncentrācijas serumā (C_{max}) par 23,4%, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Ēdienreizēm nebija ietekmes uz vispārējo iedarbību (AUC). Pamatojoties uz šiem datiem tivozanibu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

In vitro olbaltumu saistīšanās pētījumos tika pierādīts, ka tivozaniba saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir $> 99\%$. Saistīšanās ar plazmas olbaltumiem atkarībā no tivozaniba koncentrācijas nebija novērota 0,1–5 $\mu\text{mol/l}$ diapazonā. Albumīns ir vislielākā tivozaniba saistošā sastāvdaļa cilvēka plazmā. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka tivozanibs nav daudzu zāļu izplūdes sūkņa – P-glikoproteīna – substrāts vai inhibitors. *In vitro* pētījumi ierosina, ka tivozanibs ir zarnu BCRP inhibitors.

Biotransformācija

In vitro metabolisma pētījumos tika pierādīts, ka CYP3A4 un CYP1A1 spēj metabolizēt tivozanibu. Neizmainīts tivozanibs ir vislielākā molekulas cirkulējošā forma, un serumā netika atrasti citi lieli metabolīti, kad iedarbība bija 10% vai lielāka no radioaktivitātes iedarbības. Tā kā CYP1A1 tiek primāri izvadīts audos ārpus aknām, piemēram, plaušās un zarnās, ir maz ticams, ka šī izoforma būtu plaši iesaistīta aknu metabolismā.

In vitro pētījumos pierādīts, ka tivozaniba metabolīti var tikt pakļauti biotransformācijai ar UGT starpniecību pa UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 un UGT1A10 ceļiem. Tivozaniba tiešā N-glikuronidācija bija nenožīmīgs metabolisma ceļš *in vitro*.

Eliminācija

Pēc hroniskas tivozaniba lietošanas pacientiem ar NŠK 21 dienu, kam seko 7 dienu atpūtas periods, tivozaniba C_{min} ir aptuveni no 16,0 līdz 30,9 ng/ml.

Pētījumos, kuros tika novērtēta eliminācijas terminālā fāze tivozaniba vidējā $t_{1/2}$ bija 4,5–5,1 dienas. Pēc vienas [^{14}C] tivozaniba perorālas devas aptuveni 79% radioaktivitātes izdalījās izkārnījumos un aptuveni 12% tika atrasti urīnā metabolītu veidā. Neizmainīts tivozanibs neizdalījās urīnā, kas nozīmē, ka tivozanibs neizdalās caur nierēm. [^{14}C] tivozanibs ir dominējošais ar zālēm saistītais materiāls izkārnījumos. Izkārnījumos neatradās [^{14}C] saturošie metabolīti daudzumā, kas būtu lielāks par 10% no devas.

Īpašas populācijas

Vecums, dzimums un rase

Atbilstoši populācijas farmakokinētiskai analīzei vecumam, dzimumam vai rasei nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz tivozaniba farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi

Vienas devas pētījuma rezultāti tivozaniba farmakokinētikas, drošuma un panesamības novērtēšanai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem rāda, ka visā mērījumu periodā tivozanibs tika izvadīts lēnāk pacientiem ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Tivozaniba iedarbība palielinājās pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (vidējais $AUC_{0-\infty}$ 4,0 reizes) un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (vidējais $AUC_{0-\infty}$ 2,6 reizes). Pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem ievērojams iedarbības pieaugums netika novērots (vidējais $AUC_{0-\infty}$ 1,2 reizes). Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem tivozanibs jālieto piesardzīgi un deva jāsamazina līdz vienai 1340 mikrogramu kapsulai katru otro dienu. Tivozanibu nevajadzētu lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Klīniskie pētījumi ar tivozanibu tika veikti pacientiem ar NŠK ar kreatinīna koncentrāciju serumā, kas ≤ 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību, tostarp tiem, kuriem iepriekš varētu būt veikta nefrektomija. Kaut gan turpmāku nieru darbības traucējumu ietekme uz kopējo tivozaniba dispozīciju nav zināma, klīniskais pētījums pierādījis, ka urīnā neizdalās neizmainīts tivozanibs, kas nozīmē, ka tivozanibs neizdalās caur nierēm. Atbilstoši tivozaniba iedarbības populācijas farmakokinētiskai analīzei pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pieredze tivozaniba lietošanā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir visai ierobežota un ieteicams ievērot piesardzību.

CYP un UGT *in vitro* pētījumi

In vitro pētījumi ar tivozanibu ierosina, ka tivozanibs nav CYP enzīmu induktors. *In vitro* pētījumi, kas veikti ar cilvēka aknu mikrosomām un hepatocītiem, kuros tiek novērtēta CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4 aktivitāte, liecina, ka tivozanibs ir vājš CYP2B6 un CYP2C8 inhibitors. Pamatojoties uz *in vitro* IC_{50} un *in vivo* nesaistītu C_{max} , ir maz ticams, ka tivozanibs mijiedarbosies klīniski nozīmīgā veidā ar aktīvām vielām, ko metabolizē šie enzīmu ceļi.

Veiktie *in vitro* pētījumi parādīja, ka tivozanibs nav spēcīgs UGT (UDP-glikuronoziltransferāzes) metabolās aktivitātes inhibitors un klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība ar zālēm, kuras tiek metabolizētas caur šiem ceļiem, ir maz ticama.

Transportvielu *in vitro* pētījumi

In vitro pētījumos pierādīts, ka tivozanibs nav transporta olbaltumu MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 un BSEP substrāts vai inhibitors. Tivozanibs arī nebija OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 un MATE2-K inhibitors vai MRP2 un BCRP substrāts *in vitro*.

Tivozanibs nomāc transporta olbaltumu BCRP *in vitro* koncentrācijās, kuras var ierobežot zarnu BCRP aktivitāti *in vivo*.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām novirzes tika atzīmētas augošos priekšzobos (plāni trausli zobi, zobu zudums, maloklūzijas), lietojot devas, kas 2 reizes lielākas par aprēķināto cilvēkam ekvivalento devu, kā arī bija novērota augšanas plātnīšu hipertrofija, lietojot devas, kuras ir aptuveni 0,7–7 reizes lielākas par aprēķināto cilvēkam ekvivalento devu. Bija pierādīts, ka tivozanibs izraisa augšanas plātnīšu hipertrofiju, aktīvas *corpora lutea* trūkumu un līdz galam nenobriedušas matu folikulas makaka sugas pērtiņiem, lietojot devās, kas radīja iedarbību, kas bija līdzīga cilvēkiem novērotajai iedarbībai, lietojot ieteikto klīnisko devu.

Reprodukcija, mutagenēze, fertilitātes traucējumi

Tivozanibs var negatīvi ietekmēt cilvēka fertilitāti. Neklīniskajos pētījumos, kuros tika novērtēti pārošanās un fertilitātes parametri žurku tēviņiem, devas, kas ir > 2 reizes lielākas par ieteicamo klīnisko devu, izraisīja sēklinieku piedēkļu un sēklinieku masas pieaugumu, ko saista ar neauglību. Palielināta sēklinieku masa bija novērota, lietojot devu, kas 7 reizes lielāka par ieteicamo klīnisko devu. Žurku mātītēm dzīvot nespējīgu augļu skaita pieaugums tika atzīmēts, lietojot devu, kas 0,7 reizes lielāka par ieteicamo klīnisko devu, bet devas, kas ≥ 2 reizes lielākas par ieteicamo klīnisko devu, izraisīja neauglību.

Tivozanibs nebija teratogēns, embriotoksisks un fetotoksisks grūsnām žurkām, lietojot to devās, kas 5 reizes mazākas par ieteicamo klīnisko devu (par pamatu ņemot 60 kg cilvēku). Pētījumos ar grūšņiem trušiem nav pierādīta iedarbība uz mātes veselību vai embrija - augļa attīstību devās, kas rada aptuveni 0,6 reizes lielu iedarbību uz cilvēku, lietojot ieteicamo devu.

Kanceroģenēze

Kancerogenitātes pētījumi ar tivozanibu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Fotivda 890 mikrogramu cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Mannīts

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Indigo karmīns (E132)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Tinte apdrukai (dzeltena)
Šellaka
Propilēnglikols
Koncentrēts amonjaka šķīdums
Titāna dioksīds (E171)
Tartrazīna alumīnija laka (E102)

Tinte apdrukai (zila)
Šellaka
Propilēnglikols
Koncentrēts amonjaka šķīdums
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)

Fotivda 1340 mikrogramu cietās kapsulas

Kapsulas saturs
Mannīts
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks
Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Tinte apdrukai (zila)
Šellaka
Propilēnglikols
Koncentrēts amonjaka šķīdums
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta ABPE pudele ar bērniem neatveramu vāciņu. Pudele satur 21 cieto kapsulu.
Katrā iepakojumā ir 1 pudele.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Fotivda 890 mikrogramu cietās kapsulas
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 mikrogramu cietās kapsulas
EU/1/17/1215/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 24/08/2017
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 15/07/2022

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fotivda 890 mikrogramu cietās kapsulas
tivozanib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur tivozaniba hidrohlorīda monohidrātu, kas ekvivalents
890 mikrogramiem tivozaniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur tartrazīnu. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 cietā kapsula.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1215/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Fotivda 890 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARĶĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fotivda 890 mikrogramu cietās kapsulas
tivozanib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur tivozaniba hidrohlorīda monohidrātu, kas ekvivalents 890 mikrogramiem tivozaniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur tartrazīnu. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 cietā kapsula.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fotivda 1340 mikrogramu cietās kapsulas
tivozanib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur tivozaniba hidrohlorīda monohidrātu daudzumu, kas ekvivalents 1340 mikrogramiem tivozaniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

21 cietā kapsula.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1215/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Fotivda 1340 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARĶĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fotivda 1340 mikrogramu cietās kapsulas
tivozanib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur tivozaniba hidrohlorīda monohidrātu, kas ekvivalents 1340 mikrogramiem tivozaniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

21 cietā kapsula.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Fotivda 890 mikrogramu cietās kapsulas Fotivda 1340 mikrogramu cietās kapsulas tivozanib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēt ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Fotivda un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Fotivda lietošanas
3. Kā lietot Fotivda
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Fotivda
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Fotivda un kādam nolūkam to lieto

Fotivda aktīvā viela ir tivozanibs, kas ir proteīnkināzes inhibitors. Tivozanibs samazina asins piegādi vēzim, kas palēnina augšanu un vēža šūnu izplatīšanos. Tas iedarbojas, bloķējot olbaltuma, kuru dēvē par asinsvadu endotēlija augšanas faktoru (VEGF), darbību. Bloķējot VEGF darbību, tas novērš jaunu asinsvadu veidošanos.

Fotivda izmanto, lai ārstētu pieaugušos ar progresējošu nieru vēzi. To izmanto gadījumos, kad citu veidu ārstēšana, piemēram, ar alfa interferonu vai interleikīnu-2, vēl nav tikusi izmantota vai nav palīdzējusi apturēt Jūsu slimību.

2. Kas Jums jāzina pirms Fotivda lietošanas

Nelietojiet Fotivda šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tivozanību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat divšķautņu asinszāli (ko pazīst arī ar nosaukumu *Hypericum perforatum* – augu izcelsmes zāles depresijas un trauksmes ārstēšanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Fotivda lietošanas konsultējiēt ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir **paaugstināts asinsspiediens**.
Fotivda var paaugstināt Jūsu asinsspiedienu. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asinsspiedienu un, ja tas ir pārāk augsts, var Jums dot zāles, lai to pazeminātu, vai samazinās Jūsu Fotivda devu. Tomēr, ja Jūsu asinsspiediens paliek pārāk augsts, Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt Fotivda terapiju uz laiku vai pilnībā. Ja Jūs jau lietojat zāles augsta asinsspiediena ārstēšanai, un Jūsu ārsts samazina Fotivda devu vai pārtrauc Fotivda terapiju uz laiku vai pilnībā, Jūs regulāri pārbaudīs, vai Jums nav zems asinsspiediens.
- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienīņas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienīņā.

- ja Jums ir problēmas ar **asins recekļiem**.
Ārstēšana ar Fotivda var paaugstināt asins recekļu (trombu) veidošanās risku Jūsu asinsvados, kas var atrauties, aizplūst ar asins plūsmu un bloķēt citu asinsvadu.
Konsultējieties ar ārstu, ja Jums jebkad ir bijis kāds no šādiem stāvokļiem:
 - asins receklis plaušās (ar klepu, sāpēm krūtīs, pēkšņu elpas trūkumu vai asiņu atklepošanu);
 - asins receklis kājās vai rokās, acī vai smadzenēs (ar sāpēm vai pietūkumu plaukstās vai pēdās, redzes pasliktināšanos vai psihiskā stāvokļa izmaiņām);
 - insults, vai „mini” insulta pazīmes un simptomi (pārejoša išēmiska lēkme);
 - sirdstrieka;
 - paaugstināts asinsspiediens;
 - cukura diabēts;
 - smaga ķirurģiska operācija;
 - vairākas traumas, piemēram, kaulu lūzumi un iekšējo orgānu bojājumi;
 - ilgstoša nespēja pārvietoties;
 - sirds mazspēja, kas var izraisīt elpas trūkumu vai potīšu pietūkumu;
 - nespēja elpot, zilgana ādas, pirkstu galu vai lūpu nokrāsa, nemiers, trauksme, apjukums, mainīgi apziņas stāvokļi vai izpratnes sajūta, ātra un virspusēja elpošana, paātrināta sirdsdarbība vai pastiprināta svīšana.
- ja Jums ir vai kādreiz bija kādi no šiem simptomiem vai Jūs saņemat ārstēšanu saistībā ar sirds mazspēju:
 - Elpas trūkums (aizdusa), kad Jūs fiziski piepūlaties vai kad Jūs apguļaties.
 - Vājuma un noguruma sajūta.
 - Pietūkums (tūska) kājās, potītēs un pēdās.
 - Samazināta spēja vingrot.
 - Nepārejošs klepus vai sēkšana ar baltām vai rozā gļotām, kas satur asinis.
 Zāļu lietošanas laikā Jūs novēros, lai noteiktu, vai Jums nav sirds mazspējas pazīmju un simptomu. Nepieciešamības gadījumā Jūsu ārsts var samazināt Jūsu Fotivda devu vai pārtraukt šo ārstēšanu uz laiku vai pilnībā.
- ja Jums ir vai Jūs saņemat ārstēšanu saistībā ar **novirzēm sirdsdarbības ātrumā vai rītmā (aritmiju)**. Jūsu ārsts kontrolēs Fotivda iedarbību uz Jūsu sirdi, pierakstot Jūsu sirds elektrisko aktivitāti (elektrokardiogrammu) vai mērot kalcija, magnija un kālija līmeni asinīs ārstēšanas laikā.
- ja Jums ir **problēmas ar aknām**.
Jūsu ārsts regulāri kontrolēs Jūsu aknu darbību pirms un pēc Fotivda lietošanas (piemēram, veicot asins analīzes), un nepieciešamības gadījumā var samazināt Fotivda lietošanas biežumu.
- ja Jums ir **problēmas ar vairogdziedzeri vai lietojat zāles vairogdziedzera slimības ārstēšanai**. Ārstēšana ar Fotivda var pasliktināt Jūsu vairogdziedzera darbību. Jūsu ārsts regulāri kontrolēs Jūsu vairogdziedzera darbību pirms un pēc Fotivda lietošanas (piemēram, veicot asins analīzes).

Fotivda lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums rodas **elpas trūkums vai potīšu pietūkums**.
Uzreiz konsultējieties ar ārstu, jo tie var būt sirds mazspējas simptomi. Jūsu ārsts to kontrolēs un atkarībā no smaguma pakāpes var samazināt Jūsu Fotivda devu vai pārtraukt Fotivda terapiju uz laiku vai pilnībā.
- ja Jums bijušas problēmas ar **asiņošanu**.
Ārstēšana ar Fotivda var palielināt asiņošanas risku. Ja Jums rodas problēmas ar asiņošanu (ar sāpīgu pietūkušu kuņģa apvidu (vēderu), vemšanu ar asinīm, asiņu atklepošanu, melniem izkārnījumiem, asinīm urīnā, galvassāpēm vai izmaiņām psihiskā stāvoklī), uzreiz konsultējieties ar ārstu. Ārstēšanu ar Fotivda var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt.

- ja laboratorijas testi uzrāda **olbaltumu Jūsu urīnā**.
Jūsu ārsts to kontrolēs ārstēšanas sākumā un ārstēšanas laikā. Atkarībā no rezultātiem, Jūsu ārsts var samazināt Jūsu Fotivda devu vai pārtraukt šo ārstēšanu uz laiku vai pilnībā.
- ja Jums ir smadzeņu slimība ar nosaukumu **mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms ((PRES) - posterior reversible encephalopathy syndrome)**.
Uzreiz konsultējieties ar ārstu, ja Jums parādās tādi simptomi kā galvassāpes, krampji (lēkmes), enerģijas trūkums, apjukums, aklums vai citi redzes un neiroloģiski traucējumi, piemēram, vājums rokā vai kājā. Ja Jums noteiks PRES diagnozi, Jūsu ārsts pārtrauks ārstēšanu ar Fotivda.
- ja **plaukstu delnu un pēdu apakšdaļu āda** kļūst sausa, ieplaisājusi, zvīņojas vai lobās vai to pārņem durstoša/tirpstoša sajūta.
Tie var būt tāda stāvokļa simptomi, ko pazīst ar nosaukumu plaukstu-pēdu ādas reakcija. Jūsu ārsts ārstēs šo stāvokli un atkarībā no smaguma pakāpes var samazināt Jūsu Fotivda devu vai pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai pilnībā.
- ja Jums ir **kuņģa-zarnu trakta perforācijas vai fistulas** veidošanās simptomi (parādās caurums kuņģī vai zarnās vai patoloģiskas ejas, kas izveidojas starp zarnu daļām), piemēram, stipras sāpes vēderā, drebuļi, drudzis, slikta dūša, vemšana vai sāpīga zarnu necaurejamība, caureja vai asiņošana no anālās atveres.
Fotivda terapijas laikā Jūsu ārsts regulāri kontrolēs, vai Jums neparādās šie simptomi.
- ja Jums ir nepieciešama **ķirurģiska vai cita veida operācija**.
Jūsu ārsts var ieteikt pārtraukt Fotivda lietošanu uz laiku, kamēr būs veikta ķirurģiska vai cita veida operācija, jo tas var ietekmēt brūces sadzīšanu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet Fotivda bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem. Šīs zāles nav pētītas bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Fotivda

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz augu izcelsmes zālēm un citām zālēm, ko esat iegādājies bez receptes.

Fotivda var darboties mazāk efektīvi, ja to lieto kopā ar dažām zālēm. Konsultējieties ar ārstu, ja lietojat kādas no šīm zālēm, jo ārsts var pieņemt lēmumu mainīt Jūsu zāles:

- deksametazons (kortikosteroīds iekaisuma samazināšanai un imūnās sistēmas traucējumu ārstēšanai);
- rosuvastatīns (zāles, kas palīdz samazināt holesterīna līmeni asinīs);
- fenobarbitāls, fenitoīns, karbamazepīns (lieto epilepsijas ārstēšanai);
- nafcilīns, rifampicīns, rifabutīns, rifapentīns (antibiotikas);
- divšķautņu asinszāle (ko pazīst arī ar nosaukumu *Hypericum perforatum* – augu izcelsmes zāles depresijas un trauksmes ārstēšanai), jo šīs augu izcelsmes zāles nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Fotivda.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- **Nelietojiet Fotivda grūtniecības laikā.** Pastāstiet to savam ārstam, kurš ar Jums apspriedīs Fotivda riskus Jums un Jūsu bērnam.
- Jums un Jūsu dzimumpartnerim **jālieto efektīva kontracepcijas metode**. Ja Jūs vai Jūsu dzimumpartneris lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus (tablete, implants vai plāksteris), Jums **jāizmanto papildu barjeras metode** ārstēšanas laikā un vēl vienu mēnesi pēc ārstēšanas pabeigšanas.
- **Nebarojiet bērnu ar krūti Fotivda terapijas laikā**, jo nav zināms, vai Fotivda aktīvā viela izdalās mātes pienā. Ja Jūs jau barojat ar krūti, konsultējieties ar ārstu.

- Konsultējieties ar ārstu, ja plānojat grūtniecību, jo Fotivda var ietekmēt vīriešu un sieviešu **fertilitāti**.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Fotivda var būt blakusparādības, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Izvairieties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, ja jūtat vājumu, jūtaties noguris vai Jums ir reibonis. Skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”.

Fotivda satur tartrazīnu (E102)

Fotivda 890 mikrogramu kapsulu apdrukai lietotā tinte satur tartrazīnu (E102), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

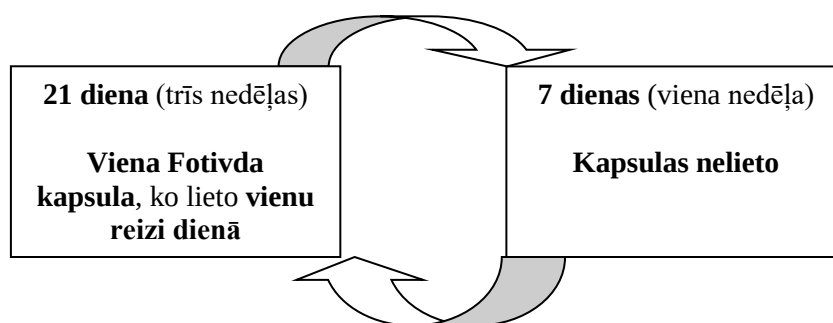
3. Kā lietot Fotivda

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

Ieteicamā deva ir viena Fotivda 1340 mikrogramu kapsula vienu reizi dienā 21 dienu (3 nedēļas), kam seko 7 dienu (1 nedēļas) atpūtas periods, kad kapsulas nav jālieto.

Šo shēmu atkārto ciklos pa 4 nedēļām.



Jūsu ārsts Jūs regulāri apsekos un parasti Jūs turpināsiet lietot Fotivda tik ilgi, kamēr tā iedarbība ir pozitīva un Jums nav nepieņemamu blakusparādību.

Samazināta deva

Ja Jums ir smagas blakusparādības, Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt Fotivda terapiju un/vai samazināt devu līdz

vienai 890 mikrogramu Fotivda kapsulai reizi dienā 21 dienu (3 nedēļas), kam seko 7 dienu (1 nedēļas) atpūtas periods, kad kapsulas nav jālieto.

Šo shēmu atkārto ciklos pa 4 nedēļām.

Aknu problēmas

Ja Jums ir **aknu problēmas**, Jūsu ārsts var samazināt devas lietošanas biežumu līdz vienai reizei divās dienās (piemēram, vienu 1340 mikrogramu kapsulu katru otro dienu).

Lietošana kopā ar uzturu

Fotivda jālieto, uzdzerot glāzi ūdens, un var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Norijiet kapsulu veselu. Pirms norīšanas nesakošļājiēt, neizšķīdiniet un neatveriet kapsulu.

Ja esat lietojis Fotivda vairāk nekā noteikts

Uzreiz konsultējieties ar ārstu, ja esat lietojis vairāk par Jums parakstīto 1 kapsulas devu dienā. Pārāk liela Fotivda daudzuma lietošana palielina blakusparādību iespējamību vai to smaguma pakāpi, īpaši tas attiecas uz augstu asinsspiedienu. Ja sajūtat apjukumu, psihiskā stāvokļa izmaiņas vai galvassāpes, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības**. Tie visi ir augsta asinsspiediena simptomi.

Ja esat aizmirsis lietot Fotivda

Ja esat izlaidis kapsulas lietošanu, **nelietojiet** citu kapsulu. Turpiniet ar nākamo devu parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto kapsulu.

Ja pēc Fotivda lietošanas sākas vemšana, **nelietojiet** citu kapsulu. Turpiniet ar nākamo devu parastajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Fotivda

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien ārsts Jums to nav teicis. Ja pārtrauksiet kapsulu lietošanu, Jūsu stāvoklis var pasliktināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas blakusparādības

Augsts asinsspiediens ir visnopietnākā un ļoti bieža blakusparādība (skatīt arī 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ja Jūs domājat, ka Jums ir **augsts asinsspiediens, nekavējoties sazinieties ar ārstu**. Simptomi ietver stipras galvassāpes, neskaidru redzi, elpas trūkumu, psihiskā stāvokļa izmaiņas, piemēram, ja jūtaties nemierīgs, apmulsināts vai apjucis.

Fotivda terapijas laikā Jūsu ārsts regulāri mērīs Jūsu asinsspiedienu. Ja Jums parādās augsts asinsspiediens, ārsts var parakstīt zāles augsta asinsspiediena ārstēšanai, samazināt Fotivda devu vai pārtraukt Fotivda terapiju.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Runas grūtības
- Caureja
- Ēstgribas zudums, ķermeņa masas samazināšanās
- Galvassāpes
- Apgrūtināta elpošana, elpas trūkums slodzes laikā, klepus
- Nogurums; neierasts vājums; sāpes (tostarp mutē, kaulos, ekstremitātēs, ķermeņa sānā, cirksnī, audzējā)
- Mutes dobuma iekaisums; nelielas mutes sāpes vai diskomforts; slikta dūša; sāpes, diskomforts un smagums vēderā
- Plaukstu-pēdu sindroms ar ādas apsārtumu, pietūkumu, notirpumu un ādas lobīšanos uz plaukstu delnām un pēdu apakšdaļām
- Muguras sāpes
- Nogurums un enerģijas trūkums

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Pavājināta vairogdziedzeru darbība, kas var izraisīt tādus simptomus kā nogurums, letargija, muskuļu vājums, lēna sirdsdarbība, ķermeņa masas palielināšanās
- Nespēja iemigt
- Nervu bojājums, tostarp notirpums, durstīšanas sajūta, jutīga āda vai notirpums un vājums rokās un kājās
- Redzes problēmas, tostarp neskaidra redze

- Paātrināta sirdsdarbība; smagums krūtīs; infarkts / samazināta asinsplūsma uz sirdi; asins receklis artērijā (asinsvadā)
- Asins receklis plaušās. Simptomi ietver klepu, sāpes krūtīs, pēkšņu elpas trūkumu vai asiņu atklepošanu
- Asins receklis dziļajā vēnā, piemēram, kājā
- Ļoti augsts asinsspiediens, kas izraisa insultu; apsārtusi āda
- Deguna asiņošana; iesnas; aizlikts deguns
- Meteorisms; grēmas; apgrūtināta un sāpīga rīšana; rīkles iekaisums; vēdera uzpūšanās; pietūkusi un sāpīga mēle; iekaisušas, sāpīgas un/vai asiņojošas smaganas
- Izmainītas garšas sajūtas vai garšas sajūtas zudums
- Reibonis; zvanišana ausīs; reibonis un griešanās sajūta (vertigo)
- Asiņošana, piemēram, smadzenēs, no mutes, smaganām, plaušās, kuņģī, no zarnu čūlām, no sieviešu dzimumorgāniem, no anālas atveres, virsnierēs
- Asiņu atklepošana vai atvemšana
- Bālums un nogurums no pārmērīgas asiņošanas
- Vemšana; gremošanas traucējumi; aizcietējums; sausa mute
- Niezoša āda; izsitumi; ķermeņa nieze; ādas lobīšanās; sausa āda; matu izkrišana; ādas, tostarp roku un ķermeņa, apsārtums; akne
- Drudzis; sāpes krūtīs; pēdu un kāju pietūkums; drebuļi un zema ķermeņa temperatūra
- Locītavu sāpes; muskuļu sāpes
- Paaugstināts olbaltumu līmenis urīnā
- Patoloģiski asins analīžu rezultāti saistībā ar aknām, aizkuņģa dziedzeri, nierēm un vairogdziedzeri
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa stipras sāpes vēderā, kuras var izplatīties uz muguru

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Izsitumi ar strutām, sēnīšu infekcijas
- Viegla zilumu parādīšanās, asiņošana ādā
- Pastiprināta vairogdziedzera darbība (kas var izraisīt tādus simptomus kā palielināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanos, karstuma nepanesība, pastiprināta svīšana, trīce, paātrināta sirdsdarbība) palielināts vairogdziedzeris
- Palielināts sarkano asins šūnu skaits
- Atmiņas zudums
- Īslaicīgi samazināta asins plūsma smadzenēs
- Asarošana
- Aizlikta ausis
- Asinsplūsmas trūkums sirds asinsvados
- Čūlas slimība tievajās zarnās
- Sarkana, pietūkusi un iekaisusi āda; čūlas uz ādas; pastiprināta svīšana; nātrene
- Muskuļu vājums
- Glotādu pietūkums vai iekaisums
- Patoloģiska elektrokardiogramma (EKG), paātrināta un/vai neregulāra sirdsdarbība
- Sirds mazspēja. Simptomi ietver elpas trūkumu vai potīšu pietūkumu. Plaušu tūska, ko izraisa šķidruma uzkrāšanās

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms ((PRES) - *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Simptomi ietver galvassāpes, krampju lēkmes, enerģijas trūkumu, apjukumu, aklumu un citus redzes un neiroloģiskos traucējumus

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Asinsvadu sienīņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienīņā (aneirismas un artēriju disekcijas)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Fotivda

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „Derīgs līdz” Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Fotivda satur

Fotivda 890 mikrogramu cietās kapsulas

Aktīvā viela ir tivozanibs. Katra kapsula satur tivozaniba hidrochlorīda monohidrātu, kas ekvivalents 890 mikrogramiem tivozaniba.

Citas sastāvdaļas ir:

- *Kapsulas saturs*: mannīts, magnija stearāts.
- *Kapsulas apvalks*: želatīns, titāna dioksīds (E171), indigo karmīns (E132), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).
- *Tinte apdrukai, dzeltena*: šellaka, propilēnglikols, koncentrēts amonjaka šķīdums, titāna dioksīds (E171), tartrazīna alumīnija laka (E102), (skatīt 2. punktu “Fotivda satur tartrazīnu (E102)”).
- *Tinte apdrukai, zila*: šellaka, propilēnglikols, koncentrēts amonjaka šķīdums, indigo karmīna alumīnija laka (E132).

Fotivda 1340 mikrogramu cietās kapsulas

Aktīvā viela ir tivozanibs. Katra kapsula satur tivozaniba hidrochlorīda monohidrātu, kas ekvivalents 1340 mikrogramiem tivozaniba.

Citas sastāvdaļas ir:

- *Kapsulas saturs*: mannīts, magnija stearāts.
- *Kapsulas apvalks*: želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).
- *Tinte apdrukai, zila*: šellaka, propilēnglikols, koncentrēts amonjaka šķīdums, indigo karmīna alumīnija laka (E132).

Fotivda ārējais izskats un iepakojums

Fotivda 890 mikrogramu cietām kapsulām ir tumši zils, necaurspīdīgs vāciņš un spilgti dzeltens, necaurspīdīgs korpus, uz vāciņa dzeltenas tintes uzdruka „TIVZ” un uz korpusa tumši zilas tintes uzdruka „LD”.

Fotivda 1340 mikrogramu cietām kapsulām ir spilgti dzeltens, necaurspīdīgs vāciņš un spilgti dzeltens, necaurspīdīgs korpus, uz vāciņa tumši zilas tintes uzdruka „TIVZ” un uz korpusa tumši zilas tintes uzdruka „SD”.

Fotivda 890 mikrogrami un Fotivda 1340 mikrogrami ir pieejams iepakojumos pa 21 kapsulai ABPE pudelē ar bērniem neatveramu vāciņu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.