

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fotivda 890 mikrogrammi kõvakapslid
Fotivda 1340 mikrogrammi kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Fotivda 890 mikrogrammi kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab tivosaniibvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 890 mikrogrammile tivosaniibile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga kõvakapsel sisaldab mikrokoguses tartrasiini (E102) (8...12% kollase trükitindi ühendit) (vt lõik 4.4).

Fotivda 1340 mikrogrammi kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab tivosaniibvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 1340 mikrogrammile tivosaniibile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Fotivda 890 mikrogrammi kõvakapslid

Tumesinise läbipaistmatu kapslikaane ja erkkollase läbipaistmatu kapslikorpusega kõvakapsel, mille kaaanele on trükitud kollase tindiga "TIVZ" ja kehale sinise tindiga "LD".

Fotivda 1340 mikrogrammi kõvakapslid

Erkkollase läbipaistmatu kapslikaane ja erkkollase läbipaistmatu kapslikorpusega kõvakapsel, mille kaaanele on trükitud tumesinise tindiga "TIVZ" ja kehale tumesinise tindiga "SD".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Fotivda on näidustatud täiskasvanutele kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomi esmavaliku raviks ja täiskasvanutele, kes ei ole saanud ravi VEGFR ja mTOR signaalraja inhibiitoritega kui haigus progresseerus pärast kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomi üht varasemat tsütokiinravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Fotivda ravi peab juhendama ainult vähivastaste ravimpreparaatide kasutamiskogemusega arst.

Annustamine

Soovitav annus on 1340 mikrogrammi tivosaniibi üks kord ööpäevas 21 järjestikusel päeval, millele järgneb 7-päevane ravimivaba periood. Täistsükli kestus on seega 4 nädalat.

Fotivda ravi tuleb jätkata seni, kuni haigus progresseerub või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Ühes ööpäevas tohib võtta ainult ühe annuse.

Annuste kohandamine

Mõnede kõrvaltoimete esinemisel võib vajalikuks osutada tivosaniibi manustamise ajutine katkestamine ja/või annuste vähendamine (vt lõik 4.4). Keskse uuringus vähendati ravimannust 3. taseme ja katkestati 4. taseme kõrvaltoimete ilmnemisel.

Vajadusel võib tivosaniibi ravimiannust vähendada 890 mikrogrammi üks kord ööpäevas tavapärase, 21 järjestikuse päeva raviplaani juures, millele järgneb 7-päevane ravimivaba periood.

Ärajäänud annus

Ärajäänud annuse korral ei tohi võtta uut annust vahelejäänud annuse kompenseerimiseks. Järgmine annus tuleb manustada planeeritud ajal.

Oksendamise korral ei tohi asendusannust võtta, vaid uus kõvakapsel tuleb manustada järgmisel planeeritud ajal.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Tivosaniibi ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Sellekohased andmed puuduvad. Kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomiga lastel ei ole tivosaniibi kasutamine asjakohane.

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vajalik annuste kohandamine (vt lõik 4.4 ja 5.1)

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Annuste kohandamine ei ole vajalik kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2). Tivosaniibi kasutamisel tuleb olla ettevaatlik raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel piiratud kogemuste tõttu ja dialüüsiravi saavatel patsientidel kogemuste puudumise tõttu selles patsientide populatsioonis.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kõikidel patsientidel peab enne tivosaniibi ravi alustamist ja selle kestel tegema maksafunktsiooni analüüse, sealhulgas mõõtmaalaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT), bilirubiini ja alkaalse fosfataasi (AP) taset maksafunktsiooni hindamiseks.

Tivosaniib ei ole soovitatav raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele peab manustama ainult ühe, 1340-mikrogrammise tivosaniibi kõvakapsli ülepäeviti, kuna nimetatud patsientidel on 1340-mikrogrammise kõvakapsli igapäevasel annustamisel kõrvaltoimete esinemise suurenenud risk (vt lõik 4.4 ja 5.2). Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel pole tivosaniibi annuste kohandamine vajalik. Kerge ja mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid peavad tivosaniibi võtma ettevaatlikkusega, jälgides hoolikalt ka ravimi taluvust.

Manustamisviis

Fotivda on suukaudseks kasutamiseks.

Fotivda võib võtta koos või ilma söögita (vt lõik 5.2). Kapslid neelatakse alla tervelt koos ühe klaasitäie veega. Kapsleid ei tohi avada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Manustamine koos liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatidega (vt lõik 4.5)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpertensioon

Tivosaniibi kliiniliste uuringutes on esinenud kõrvaltoimena hüpertensiooni (sealhulgas püsivat, tõsist hüpertensiooni) (vt lõik 4.8). Ligikaudu 1/3 patsientidest avaldus hüpertensioon ravi esimesel kahel kuul. Vererõhk peab enne tivosaniibi kasutamist olema põhjalikult kontrollitud. Ravi ajal peab patsiente jälgima võimaliku hüpertensiooni osas ja vajadusel ravima hüpertensioonivastaste ravimitega vastavalt tavapraktikale. Püsiva hüpertensiooni korral (kuigi kasutatakse hüpertensiooni vastaseid ravimeid) peab kooskõlas kliinilise hinnanguga vähendama tivosaniibi annust või ravi katkestama ja uuesti alustama väiksema annusega, kui vererõhk allub ravile (vt lõik 4.2). Püsiva, tõsise hüpertensiooni, pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (vt allapoole) või teiste hüpertensiooni komplikatsioonide korral peab kaaluma ravi peatamist. Hüpertensiooni vastaseid ravimeid saavaid patsiente peab endiselt jälgima võimaliku hüpertensiooni osas kui tivosaniibi annustamine on kas peatatud või lõpetatud.

Arteriaalse trombemboolia nähud

Tivosaniibi kliinilistes uuringutes esinesid arteriaalse trombemboolia nähud (*arterial thromboembolic events*, ATEd) (vt lõik 4.8). ATE riskifaktorite hulka kuuluvad pahaloomuline kasvaja, vanus üle 65 aasta, hüpertensioon, suhkruhaigus, suitsetamine, hüperkolesteroleemia ja varasem tromboembooliline haigus. Tivosaniibi ei ole uuritud patsientidel, kellel esines ATE 6 kuud enne kliinilise uuringu alustamist. Tivosaniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on eeltoodud riskifaktorite esinemise tõenäosus või on neid varasemalt esinenud (näiteks südamelihase infarkt, insult).

Venosse trombemboolia nähud

Tivosaniibi kliinilistes uuringutes esinesid venosse trombemboolia nähud (*venous thromboembolic events*, VTEd), sealhulgas kopsuemboolia ja süvaveeni tromboos (vt lõik 4.8). VTE riskifaktorite hulka kuulub suurem operatsioon, hulgitrauma, varasem VTE, eakus, rasvumine, südame- või hingamispuudulikkus ja pikaajaline liikumatus. Tivosaniibi ei ole uuritud patsientidel, kellel esines VTE 6 kuud enne kliinilise uuringu alustamist. Ravi saamise otsus (eriti VTE riskiga patsiendid) peab lähtuma patsiendi individuaalsest kasu/riski hinnangust.

Südamepuudulikkus

Neerurakulise kartsinoomiga patientidega läbiviidud tivosaniibi monoteeraapia kliinilistes uuringutes on teavitatud südamepuudulikkusest (vt lõik 4.8). Südamepuudulikkuse märke või sümptomeid peab jälgima perioodiliselt kogu tivosaniibi ravi jooksul. Südamepuudulikkuse ravimiseks võib olla vajalik tivosaniibi ravi ajutine peatamine, lõpetamine ja/või raviannuse vähendamine, lisaks võib olla vajalik potentsiaalse südamepuudulikkuse põhjuste (nt hüpertensiooni) ravi.

Hemorraagia

Tivosaniibi kliinilistes uuringutes on teavitatud hemorraagilistest nähtudest (vt lõik 4.8). Tivosaniibi peab kasutama ettevaatusega patsientidel, kellel on suurenenud risk või kellel on varasemalt esinenud veritsust. Meditsiinilist sekkumist vajava veritsuse korral peab tivosaniibiga ravi ajutiselt peatama.

Proteinuuria

Tivosaniibi kliinilistes uuringutes on teavitatud proteiinuuriast (vt lõik 4.8). Proteiinuuria jälgimine on soovitatav enne ravi algust ja perioodiliselt ravi kestel. Patsientidel, kellel on NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) järgi tekkinud teise (> 1,0...3,4 g/24 tunni jooksul) või kolmanda taseme ($\geq 3,5$ g/24 tunni jooksul) proteiinuuria peab tivosaniibi ravimiannust vähendama või ravi ajutiselt peatama. Kui patsiendil tekib neljanda taseme proteiinuuria (nefrootiline sündroom) peab tivosaniibi ravi lõpetama. Proteiinuuria riskifaktorite hulka kuulub kõrge vererõhk.

Hepatotoksilisus

Tivosaniibi kliinilistes uuringutes on teavitatud ALAT, ASAT ja bilirubiini taseme tõusust (vt lõik 4.8). ASAT ja ALAT taseme tõusuga ei kaasnenud bilirubiini taseme tõusu. Enne tivosaniibiga ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal peab jälgima ASAT, ALAT, bilirubiini ja AP tasemeid võimaliku hepatotoksilisuse riski tõttu (vt lõik 4.2).

Tivosaniibi ei soovitata raske maksakahjustusega patientidele.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom

Tivosaniibi kliinilistes uuringutes kinnitati ühel korral pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) esinemist (vt lõik 4.8). PRES on neuroloogiline häire, mille sümptomiteks on peavalu, krambihood, letargia, segasus, nägemise kaotus ja teised visuaalsed ja neuroloogilised häired. Esineda võib ka möödukat kuni tõsist hüpertensiooni. Magnetresonantstomograafia on vajalik PRES diagnoosi kinnitamiseks. Tivosaniibiga ravi peab lõpetama PRES sümptomite tekkimisel. Tivosaniibiga ravi uuesti alustamise ohutus patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud PRES, ei ole teada ja tivosaniibi kasutamist peab kaaluma ettevaatusega.

Käe-jala nahareaktsioon

Tivosaniibi kliinilistes uuringutes on teavitatud käe-jala nahareaktsiooni (palmaar-plantaarne erütrodüesteesia) esinemist. Viies neerurakulise kartsinoomi monoterapia uuringus oli enamik juhtudest esimese või teise taseme CTC (*Common Terminology Criteria*) (< 2% tivosaniibi saavatest patientidest täheldati \geq kolmanda taseme CTCd) ning tõsiseid juhtumeid ei esinenud (vt lõik 4.8). Käe-jala nahareaktsiooniga patsientide järelvalve hulka kuulub sümptomite leevendamine lokaalse teraapiaga, sealhulgas võimalik tivosaniibi annuse ajutine katkestamine ja/või vähendamine või tõsistel või püsivatel juhtudel tivosaniibiga ravi lõpetamine.

QT intervalli pikenemine

Tivosaniibi kliinilistes uuringutes teavitati QT/QTc intervalli pikenemisest (vt lõik 4.8 ja 5.1). QT/QTc intervalli pikenemine võib suurendada ventrikulaarse arütmia tekkimise riski. Tivosaniibi kasutamist tuleb kaaluda ettevaatusega patientidel, kellel on varasemalt esinenud QT-intervalli pikenemist või muud asjakohast varasemat südamehaigust ja kes saavad ravimeid, mis teadaolevalt suurendavad QT-intervalli. Soovitav on elektrokardiogrammi jälgimine enne ravi ja perioodiliselt ravi ajal ning elektrolüütide (nt kaltsium, magneesium, kaalium) sisalduse hoidmine normaalvahemikus.

Seedetrakti perforatsioon/fistul

Seedetrakti perforatsiooni või fistuli sümptomite esinemist on soovitav jälgida kogu tivosaniibiga ravi jooksul. Ettevaatusega tuleb määrata tivosaniibi patientidele, kellel on risk seedetrakti perforatsiooniks või fistuliks.

Haava paranemise komplikatsioonid

Ettevaatusest lähtuvatel põhjustel on soovitav tivosaniibiga ravi ajutiselt katkestada patientidel, kellel on lähitulevikus suur operatsioon. Otsus jätkata operatsioonijärgsel ravi tivosaniibiga peaks lähtuma haava paranemise adekvaatsest kliinilisest hinnangust.

Hüpotüreosis

Tivosaniibi kliinilistes uuringutes on teatatud hüpotüreosisi esinemisest (vt lõik 4.8). Hüpotüreosisi esines tivosaniibiga ravi ajal igal ajahetkel, tekkides isegi ravi alustamise esimesel kahel kuul. Hüpotüreosisi riskifaktorite hulka kuuluvad hüpotüreosisi varasem esinemine ja kilpnäärmeravimite kasutamine. Kilpnäärme funktsiooni peab jälgima enne tivosaniibiga ravi alustamist ja selle jooksul. Hüpotüreosisi tuleb ravida vastavalt tavapraktikale.

Eakad patsiendid

Häälekähedus, kõhulahtisus, väsimus, kaalukaotus, söögiisu vähenemine ja hüpotüreosis esines tihedamini 65-aastaste ja vanemate patientide seas. Tervishoiutöötajad peavad olema teadlikud, et eakatel patientidel võib kõrvaltoimete tekkerisk olla suurenenud.

Tartrasiin

Fotivda 890 mikrogrammi kõvakapslid sisaldavad tartrasiini (E102), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja/või arteridissektsioonide teket. Enne Fotivda kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine vastunäidustatud

Liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid on vastunäidustatud. Kui patient juba kasutab liht-naistepuna, tuleb see lõpetada enne tivosaniibiga ravi alustamist. Liht-naistepuna toimeained võivad organismis püsida kuni kaks nädalat peale selle kasutamise lõpetamist (vt lõik 4.3).

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Tervete vabatahtlikega läbiviidud kliinilises uuringus vähendas ühe kapsli 1340 mikrogrammi tivosaniibi ja tasakaaluseisundis tugeva CYP3A4 indutseerija (rifapmiin 600 mg üks kord ööpäevas) koosannustamine tivosaniibi keskmist poolestusaega 121-tunnilt 54-tunnile, mida seostatakse ühe annuse AUC_{0-∞} 48%-lise vähenemisega võrreldes rifampiiniga AUC_{0-∞} väärtusega. Keskmised C_{max} ja AUC_{0-24hr} väärtused ei muutunud (8% kasv ja 6% vähenemine vastavalt). Tugevate CYP3A4 indutseerijate kliinilist mõju tivosaniibi igapäevasele korduvannustamisele ei ole uuritud, kuid potentsiaalselt võib väheneda tasakaaluseisundisse jõudmise keskmine aeg ja tivosaniibi tasakaaluseisundi vereseerumi kontsentratsioon (tänu poolestusaja vähenemisele). On soovitatav olla ettevaatlik tivosaniibi ja tugevate CYP3A4 indutseerijate koosmanustamisel. Mõõdukad CYP3A4 indutseerijad ei peaks omama kliiniliselt olulist mõju tivosaniibi ekspositsioonile.

CYP3A4 inhibiitorid

Tervete vabatahtlikega läbiviidud kliinilises uuringus ei olnud tivosaniibi ja tugeva CYP3A4 inhibiitori, ketokonasooli (400 mg üks kord ööpäevas), koosmanustamisel mingit mõju tivosaniibi vereseerumi kontsentratsioonile (C_{max} või AUC). Seetõttu ei mõjuta CYP3A4 inhibiitorite võtmine tivosaniibi plasmakontsentratsiooni.

Ravimid, mille imendumine sooles on BCRP tõttu piiratud.

Teadaolevalt inhibeerib tivosaniib BCRP transportervalgu *in vitro*, kuid leiu kliiniline tähtsus on teadmata (vt lõik 5.2). Tivosaniibi ja rosuvastatiini koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik. Alternatiivselt peab kaaluma satiini, mille seedetrakti imendumine ei ole piiratud BCRP transportervalgu poolt. Kliiniliselt olulise sooltest väljutava interaktsiooniga suukaudset BCRP substraati tarbivad patsiendid peaksid veenduma, et tivosaniibi ja BCRP substraadi manustamise vahel on piisav ajaaken (näiteks 2 tundi).

Rasestumisvastased vahendid

Ei ole teada, kas tivosaniib vähendab hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet, mistõttu peaksid naised, kes kasutavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, kasutama lisaks mingit muud barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised, kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad vältima rasestumist tivosaniibiga ravi ajal. Naispartnerid, kelle meespartnerid tarvitavad tivosaniibi, peavad samuti vältima rasedust. Mees- ja naissoost patsiendid peavad ravi ajal tivosaniibiga ja vähemalt üks kuu pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Praegu ei ole teada, kas tivosaniib vähendab hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet, mistõttu naised, kes kasutavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, peavad kasutama lisaks muud barjäärimeetodit.

Rasedus

Tivosaniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Tivosaniibi ei tohi kasutada raseduse ajal. Kui tivosaniibi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient jääb ravi ajal rasedaks, tuleb patsiendile selgitada võimalikke ohte lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tivosaniib eritub rinnapiima, kuid see on võimalik. Võimalike tivosaniibi kõrvaltoimete tõttu rinnapiimatoidul olevatele imikutele ei tohi tivosaniibi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed näitavad, et ravi tivosaniibiga võib mõjutada mehe ja naise fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tivosaniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente peab hoiatama, et nad oleksid ettevaatlikud autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel, kui neil tekib tivosaniibiga ravi ajal jõuetus, väsimus ja/või pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomiga 674 patsiendi (kes said jätkuvalt tivosaniibi osaledes viies kliinilises neerurakulise kartsinoomi monoterapia uuringus) koondandmeid on hinnatud tivosaniibi üldise ohutuse ja taluvuse osas.

Kõige olulisem tõsine kõrvaltoime on hüpertensioon.

Kõige sagedamini esinevate kõrvaltoimete (igal tasemel) hulka kuuluvad hüpertensioon (47,6%), düsfoonia (26,9%), väsimus (25,8%) ja kõhulahtisus (25,5%).

Viies neerurakulise kartsinoomi monoterapia uuringus lõpetati tivosaniibiga ravi kõrvaltoimete tõttu kokku 20 patsiendil (3%); kõige sagedamini tänu hüpertensioonile (0,4%), püsivale raskele hüpertensioonile (0,3%) või akuutsele südamelihase infarktile (0,3%). Levinuimad kõrvaltoimed, mille tõttu vähendati annust või katkestati tivosaniibi manustamine, olid hüpertensioon (4,7%), kõhulahtisus (3,1%), väsimus (1,8%).

Patsientidel, kes said tivosaniibi esmavaliku ravina, esines kolmel patsiendil kõrvaltoimeid, mis lõppesid surmaga. Ühel juhul oli tekkinud arvatava üledoosi tõttu ravile allumatu hüpertensioon (vt lõik 4.9) ja kahel juhul teatati lihtsalt surmast.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Koondandmeteks koguti kõrvaltoimed, mida esines patsientidel, kes said jätkuvalt tivosaniibi osaledes viies kliinilises neerurakulise kartsinoomi monoterapia uuringus. Need on loetletud allpool toodud MedDRA organsüsteemi klasside (SOC) ja esinemissageduste järgi. Sagedused defineeritakse järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal). Igas SOCis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise suunas.

Table 1: Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis (kasutatud kõigil põhjustel tekkinud kõrvaltoimete sagedusi)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			Seeninfektsioonid Mädavilliline lööve		
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	Trombotsütopeenia Suurenenud hemoglobiin		
Endokriinsüsteemi häired		Hüpotüreos	Hüpertüreos Struuma ¹		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vähenenud söögiisu	Anoreksia			
Psühhiaatrilised häired		Insomnia			
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Perifeerne neuropaatia ² Pearinglus Düsgeusia ³	Transitoorsed isheemilised atakid (TIA) Mäluhäired ⁴	Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES) ⁵	
Silma kahjustused		Nägemise kahjustus ⁶	Suurenenud pisaravoolus		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo Tinnitus	Kõrvakinnisus		
Südame häired		Südamelihase infarkt (akuutne) / isheemia ⁷ Stenokardia Tahhükardia ⁸	Kopsuturse Koronaarterite puudulikkus Pikenenud QT-intervall elektrokardiogrammis		
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Hemorraagia ⁹ Arteriaalne trombemboolia ¹⁰ Venoosne trombemboolia ¹¹ Pidev raske hüpertensioon ¹² Krambid ¹³			Aneurüsmid ja arteridissektsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldus ¹⁴ Häälekähedus Köha	Ninaverejooks Nohu Ninakinnisus			

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhuvalu ¹⁵ Iiveldus Kõhulahtisus Stomatiit ¹⁶	Pankreatiit ¹⁷ Düsfaagia ¹⁸ Oksendamine Gastroösofageaalne reflukshaigus Pingetunne kõhus Keelepõletik ¹⁹ Igemepõletik ²⁰ Düspepsia Kõhukinnisus Suu kuivus Puhitus	Kaksteistsõrmiksoole haavand		
Maksa ja sapiteede häired		ALAT-i/ASAT-i aktiivsuse suurenemine ²¹ Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine			
Naha- ja nahaaluskoe kahjustused	Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom / käe-jala sündroom (HFS/PPE)	Naha eksfoliatsioon Nahapunetus ²² Sügelus ²³ Alopeetsia Lööve ²⁴ Akne ²⁵ Kuiv nahk	Urtikaaria Dermatiit ²⁶ Liighigistamine Kuiv nahk		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Liigesevalu Lihasevalu Lihaste ja luustiku valu rindkere piirkonnas	Lihasnõrkus		
Neerude ja kuseteede häired		Proteинуuria Vere suurenenud kreatiniinisaldus			

Organsüsteem i klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu ²⁷ Jõuetus Väsimus	Rindkere valu ²⁸ Külmavärinad ²⁹ Palavik Perifeerne turse	Limaskesta põletik		
Uuringud	Kaalukaotus	Amülaasi aktiivsuse suurenemine Lipaasi aktiivsuse suurenemine Vere kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme suurenemine			

Kliiniliste uuringutest avaldunud kõrvaltoimed, mida esitatakse kõigil põhjustel tekkinud kõrvaltoimete sagedustena
Järgmised terminid on kombineeritud:

- 1 Struuma, sealhulgas toksiline, nodulaarne struuma
- 2 Perifeerne neuropaatia sealhulgas liigtundlikkus, hüpoesteesia, mononeuropaatia, perifeerne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia ja paresteesia.
- 3 Düspeesia, sealhulgas ageusia, düspeesia ja hüpoageusia.
- 4 Mälukaotus, sealhulgas amneesia ja mäluhäired.
- 5 PRES ei tuvastatud patsientidel, keda raviti tiivosaniibiga viies neerurakulise kartsinoomi monoteraapia uuringus. Uuringus AV-951-09-901 oli ühel patsiendil 4. taseme PRES ja hüpertensioon.
- 6 Nägemiskahjustust, sealhulgas vähenenud nägemisteravus, nägemise ähmastumine ja nägemishäired.
- 7 Südamelihase infarkt (akuutne) / isheemia, sealhulgas akuutne südamelihase infarkt, isheemia ja südamelihase infarkt.
- 8 Tahhükardia, sealhulgas siinustahhükardia, supraventrikulaarne tahhükardia, tahhükardia ja paroksüsmaalne tahhükardia.
- 9 Hemorraagia sealhulgas hemoptüüs, kopsuhemorraagia, hemorraagiline insult, hingamisteede hemorraagia, erosiivne hemorraagiline gastriit, hemorraagiline anaemia, kaksteistsõrmiksoole haavandi hemorraagia), neerupealiste hemorraagia, emakakaela hemorraagia, veriokse, suu hemorraagia, igmete veritsemine ja anaalne hemorraagia.
- 10 Arteriaalne tromboos sealhulgas akuutne südamelihase infarkt, arteriaalne tromboos, niudearteri tromboos, isheemiline insult, südamelihase infarkt ja transitoorne isheemiline atakk.
- 11 Venosne tromboos sealhulgas süvaveeni tromboos, venosne emboolia ja kopsuemboolia.
- 12 Püsiv raske hüpertensioon sealhulgas hüpertensiivne kriis.
- 13 Nahapunetus sealhulgas punetus ja kuumahood.
- 14 Düspnoe sealhulgas düspnoe ja pingutusdüspnoe.
- 15 Kõhuvalu sealhulgas ebamugavustunne kõhus, kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja kõhujäikus.
- 16 Stomatiit sealhulgas ebamugavustunne suus, suuhaigus ja stomatiit.
- 17 Pankreatiit sealhulgas pankreatiit ja akuutne pankreatiit.
- 18 Düspeesia sealhulgas düspeesia, odünofaagia ja orofarüngeaalne valu.
- 19 Keelepõletik sealhulgas keelepõletik ja keelevalu.
- 20 Igemepeetlik sealhulgas igemeveritus, igemehaigus, igemevalu ja igemepeetlik.
- 21 Alaniini aminotransferaasi (ALAT) / aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine.
- 22 Erüteem sealhulgas erüteem, üldine erüteem ja palmarerüteem.
- 23 Sügelus sealhulgas üldine sügelus ja sügelus.
- 24 Lööve sealhulgas lööve, erütematoosne lööve, üldine lööve, makulopapulaarne lööve, papulaarne lööve ja sügelev lööve.
- 25 Akne sealhulgas akne ja akneformne dermatiit.
- 26 Dermatiit sealhulgas dermatiit ja bulloosne dermatiit.
- 27 Valu sealhulgas luuvalu, vähist tulenev valu, küljevalu, kubemevalu, suuvalu, valu, jäsemevalu ja kasvajast tingitud valu.
- 28 Rindkerevalu sealhulgas rindkerevalu ja südamega mitteseotud rindkere valu.
- 29 Külmavärinad sealhulgas kehavärinad ja hüpotermia.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Hüpertensioon

Tivosaniibi esmavaliku ravina saanud patsientidel teatati hüpertensioonist kõrvaltoimena 47,6% patsientidest, sealhulgas 23,0% patsientidest oli hüpertensiooni CTC tase ≥ 3 . Püsiv tõsine hüpertensioon ("hüpertooniline kriis") oli 1,0% patsientidest ja CTC tase 3 või kõrgem 0,9% patsientidest. Üks patsient suri ravile allumatu hüpertensiooni tõttu (kahtlustatud on võimalikku üledoosi).

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

PRES (teise nimega pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS)) diagnoositi ühel mitteneerurakulise kartsinoomiga patsiendil ligikaudu 8-nädalast ravi tivosaniibiga. PRES on neuroloogiline häire, mis põhjustab peavalu, krambihooget, letargiat, segasust, nägemise kaotust ja teisi nägemisega seotud ja neuroloogilisi häireid. Esineda võib ka kerget kuni rasket hüpertensiooni (vt lõik 4.4).

Venoosne trombemboolia

Kopsuembooliat (CTC tase ≥ 3) esines patsientidel (0,7%), kes said tivosaniibi esmavaliku ravina viies neerurakulise kartsinoomi monoterapia uuringus (vt lõik 4.4). Kahel (0,3%) tivosaniibi esmavaliku ravina saanud patsiendil avastati süvaveeni tromboos (CTC tase ≥ 3), millest ühel patsiendil (0,1%) oli CTC tase ≥ 3 .

Arteriaalse trombemboolia nähud

Tivosaniibi esmavaliku ravina saavatel patsientide arteriaalse trombemboolia kõrvaltoimed olid: isheemiline insult (1,0%), südamelihase infarkt (0,7%), transitoorne isheemiline atakk (0,7%) ja äge südamelihase infarkt (0,4%), millest suurem osa oli vähemalt CTC tase 3 ja lisaks niudearteri tromboos (0,1%). Ükski tivosaniibi esmavaliku ravina saanud patient ei surnud arteriaalse trombemboolia kõrvalnähu tõttu, kuid ühel patsiendil, kes sai tivosaniibi teise valikuna, tekkis kõrvaltoimena fataalne südamelihase infarkt.

Südamepuudulikkus

Kahel (0,3%) tivosaniibi esmavaliku ravina saaval neerurakulise kartsinoomi monoterapia viies uuringus osaleval patsiendil tekkis kopsuõdeem. Mõlemad juhtumid olid CTC tase 3 (vt lõik 4.4).

QT/QTc pikenemine

Tivosaniibi kardinaalse ohutuse uuringus esines kahel patsiendil (CTC tase 2 ja 3) QT pikenemist, kuid kumbagi reaktsiooni ei loetud tõsiseks kõrvaltoimeks (vt lõik 4.4 ja 5.1).

Hüpotüreooos

Esmavaliku ravi käigus tekkis 5,6% patsientidest kõrvaltoimena hüpotüreooos (mis oli kõikidel juhtudel CTC tase 2 või madalam). Ühel patsiendil loeti kõrvaltoime tõsiseks.

Hemorraagia

Esmavaliku monoterapia uuringus teatati hemorraagiaga seotud kõrvaltoimest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kaks patsienti said monoterapia uuringute käigus liiga suure tivosaniibi annuse. Varasema hüpertensiooniga patsiendil tekkis üledoosi tõttu (ühes ööpäevas tarbis patsient kolm 1340-mikrogrammist tivosaniibi annust ehk kokku 4020 mikrogrammi) ravile allumatu surmav hüpertensioon. Kõrvaltoimeid ei esinenud patsiendil, kes võttis kaks 1340-mikrogrammist tivosaniibi annust ühes ööpäevas (kokku 2680 mikrogrammi).

Vererõhu kontrollimine on vajalik enne tivosaniibiga ravi alustamist ja hüpertensiooni suhtes tuleb patsiente jälgida kogu raviperioodi jooksul (vt lõik 4.4).

Üleannustamise kahtluse korral peab lõpetama tivosaniibi kasutamise ja jälgima patsienti võimaliku hüpertensiooni osas (diagnoosi korral ka ravima standardsete hüpertensioonivastaste ravimitega). Tivosaniibi üleannustamise vastu puudub spetsiifiline ravi või antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EK03.

Toimemehhanism

Tivosaniib blokeerib tugevalt ja selektiivselt kõik kolm vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori retseptorit (VEGFR) ja erinevaid, VEGF poolt indutseeritud biokeemilisi ja bioloogilisi vastuseid *in vitro*, sealhulgas VEGF-ligandi poolt indutseeritud kõigi kolme kasvufaktori VEGFR 1, 2 ja 3 fosforülatiooni ja inimese endoteelirakkude proliferatsiooni. Tugevusest järgmine inhibeeritud kinaas on c-kit, mis on 8 korda vähem tundlik tivosaniibi inhibitsioonile kui VEGFR 1, 2 ja 3. VEGF on tugev mitogeenne faktor, mis mängib olulist rolli vähikoe angiogeneesis ja veresoonte läbitavusel. Tivosaniib inhibeerib vähikoes angiogeneesi ja veresoonte läbitavust blokeerides VEGF-indutseeritud VEGFR aktivatsiooni, mis toob kaasa vähkkasvaja kasvu pidurdumise *in vivo*.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tivosaniibi efektiivsust uuriti kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomi ravi käigus järgmises randomiseeritud kliinilises uuringus.

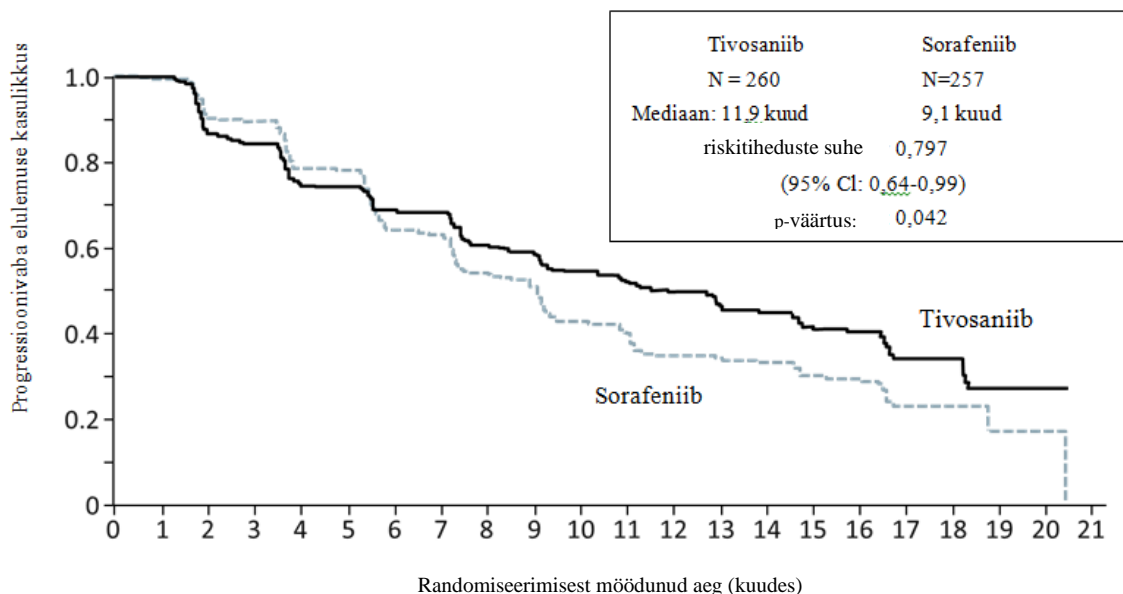
Kliiniline uuring AV-951-09-301

See kontrolliga kliiniline uuring oli mitmekeskuseline, avatud, rahvusvaheline, randomiseeritud 3. faasi uuring, mis võrdles tivosaniibi ja sorafeniibi mõju kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomiga patsientidel. Korduva või metastaatilise neerurakulise kartsinoomiga viissada seitseteist (517) patsienti randomiseeriti (1:1), neile manustati kas 1340 mikrogrammi tivosaniibi üks kord ööpäevas kolmenädalase ravi käigus, millele järgnes 1 nädal pausi (ajakava 3/1) või 400 mg sorafeniibi kaks korda ööpäevas. Uuringus osalesid patsiendid, kel oli varasemalt tehtud nefrektoomia ja kes ei olnud saanud mingit ravi või mitte rohkem kui ühe süsteemse ravikuuri (immunoterapia/keemiaravi) metastaatilise ravina. Eelnev VEGF-ravi või mTOR (*mechanistic Target of Rapamycin*) ravi ei olnud lubatud. Tivosaniibiga ravile üleminek sorafeniibilt oli lubatud, kui oli vastavalt RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*)-alusel määratud edu sorafeniibiga kooskõlas eraldiseisva kliinilise jätku-uuringu protokolliga. Uuringu peamiseks eesmärgiks oli saavutada progressioonivaba elulemus (*progression-free survival, PFS*) pimendatud radioloogilises uuringus, teiseseks eesmärgiks oli üldine elulemus (*overall survival, OS*) ja objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate, ORR*) sõltumatus radioloogilises uuringus.

Ravikavatsuslikku (*intent-to-treat, ITT*) populatsiooni kuulus 517 patsienti, kellest 260 randomiseeriti saama tivosaniibi ja 257 sorafeniibi. Patsientide uuringueelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad tunnused olid tasakaalustatud tivosaniibi ja sorafeniibi ravigrupis arvestades patsiendi vanust (keskmine vanus vastavalt 58,2 vs 58,4 aastat), sugu (mehi vastavalt 71,2% vs 73,5%), rassi (valgenahalisi vastavalt 95,8% vs 96,9%), geograafilist piirkonda (Kesk-/Ida-Euroopast vastavalt 88,1% vs 88,7%) ja varasemale metastaatilise neerurakulise kartsinoomi ravile (nimetatud ravi ei saanud vastavalt 69,6% vs 70,8%). 30% oli patsiente, kes olid varasema ravi käigus saanud peamiselt alfa-interferooni monoterapiat, neist 75 patsienti tivosaniibi rühmas ja 62 patsienti sorafeniibi rühmas.

Statistiliselt oli sõltumatu radioloogilise aruande kohaselt tivosaniibiga ravi võrreldes sorafeniibiga efektiivsem uuring PFS ja ORR osas (Tabel 2 ja joonis 1).

Joonis 1: Kaplan-Meieri diagramm progressioonivabast elumusest, iseseisev radioloogiline ülevaade (ITT populatsioon)



Tabel 2: Sõltumatu radioloogilise ülevaate tõhususanalüüs (ITT populatsioon)

	Tivosaniib		Sorafeniib		Riskimäär (95% CI)	P-väärtus (Logrank test)
Progressioonivaba elulemus [mediaan, kuud (95% CI)], ITT populatsioon	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
Objektiivse ravivastuse määr (95% CI), ITT populatsioon	N=260	33,1% (27,4; 39,2)	N=257	23,3% (18,3; 29,0)		0,014 ^c
Progressioonivaba elulemus, varasema metastaatilise neerurakulise kartsinoomi ravita alagrupp [mediaan, kuud (95% CI)]	N=181	12,7 (9,1; 15,0)	N=181	9,1 (7,3; 10,8)	0,756 (0,580; 0,985) ^d	0,037 ^e
Progressioonivaba elulemus, ühe varasema metastaatilise haiguse vastase raviga alagrupp [mediaan, kuud (95% CI)]	N=78	11,9 (8,0; 16,6)	N=76	9,1 (7,2; 11,1)	0,877 (0,587; 1,309) ^d	0,520 ^e

^a Tivosaniibi vs sorafeniibi ravigrupi riskimäär, mis põhineb stratifitseeritud Cox'i võrdelise riski mudelil. Stratifikatsiooni faktorid on varasema ravikorra arvud (0 või 1) ja metastaatiliste organite arvud (1 või ≥ 2). Võrdeliste riskide eeldamisel tähendab ühest väiksem riskimäär riskimäära vähenemist tivosaniibi kasuks.

^b Stratifitseeritud *log-rank* testil põhinev p-väärtus. Stratifikatsiooni faktorid on varasema ravikorra arvud (0 või 1) ja metastaatiliste organite arvud (1 või ≥ 2).

^c Stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) statistikal põhinev p-väärtus. Stratifikatsiooni faktorid on varasema ravikorra arvud (0 või 1) ja metastaatiliste organite arvud (1 või ≥ 2).

^d Tivosaniibi vs sorafeniibi ravigrupi riskimäära analüüsid, mis põhinevad stratifitseerimata Cox'i võrdelise riski mudelil. Võrdeliste riskide eeldamisel tähendab ühest väiksem riskimäär riskimäära vähenemist tivosaniibi kasuks.

^e Stratifitseerimata *log-rank* testil põhinev alagruppide analüüsi p-väärtus.

OS oli teine peamine eesmärk keskses uuringus ja analüüs sisaldas kõiki andmeid kõikidest randomiseeritud patsientidest, sealhulgas need, kes edenesid sorafeniibiga ja vahetasid ravimi tivosaniibi vastu osana jätku-uuringust. ITT populatsioonis oli väike numbriline erinevus kahes ravimigrupis üldise elulemuse seisukohast. Mediaanne OS oli tivosaniibi grupis 28,2 kuud (95% CI 22,5, 33,0) ja sorafeniibi grupis 30,8 kuud (95% CI 28,4, 33,3) (HR=1.147, p=0.276).

Eakad

Kontrolliga kliinilises uuringus (AV-951-09-301), milles 25% tivosaniibi saavatest patsientidest olid ≥ 65 aastat vanad, ei leitud ravimi efektiivsuses üldisi erinevusi eakamate ja nooremate patsientide vahel (vt lõik 4.2).

Põhilistes neerurakulise kartsinoomi uuringutes esinesid mõned kõrvaltoimed eakamatel patsientidel sagedamini (vt lõik 4.4).

Farmakodünaamilised toimed

Kardiaalse ohutuse uuringus, kus 50 kaugelearenenud soliidtuumoriga patsienti raviti 1340 μg tivosaniibiga üks kord ööpäevas 21 päeva jooksul, oli QTcF keskmine muutus ravieelsega võrreldes 6,8 ms 21. ravipäeval. QTcF uuringueelne maksimaalne muutus oli 9,3 ms (90% CI: 5, 13,6), mis juhtus 21. päeval 2,5 h peale ravimi manustamist. Keskmine muutuse suundumus kõikidel mõõdetud päevadel ja igal ajahetkel oli 2,2 ms. Ühelgi patsiendil ei esinenud uut > 500 ms QTcF muutust, 2 patsiendil (4%) olid QTcF väärtused > 480 ms. Ühel patsiendil (2%) oli QTcF muutus uuringueelsest > 60 ms ja 6 patsiendil (12%) oli muutus uuringueelsest 30 kuni 60 ms (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama tivosaniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomi näidustuse korral (teavet lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tivosaniibi suukaudsel võtmisel on vereseerumi kõrgeimad tasemed ligikaudu 2...24 tundi peale ravimi manustamist. Pärast ühte 1340-mikrogrammist annust oli keskmine C_{max} 10,2 ... 25,2 ng/ml nii tervetel uuritavatel kui ka patsientidel. Ühe annuse $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ tervetel vabatahtlikel, kes said 1340 μg tivosaniibi, oli 1,950 kuni 2,491 ng*h/ml. 21 või 28 päeva neerurakulise kartsinoomiga patsientidele üks kord ööpäevas 1340 mikrogrammi tivosaniibi manustamisel oli C_{max} väärtus 67,5... 94.3 ng/ml ja AUC_{0-24} 1,180 ... 1,641 ng.h/ml. Plasmakontsentratsioon on proportsionaalne annuste 890 mikrogrammi ja 1340 mikrogrammi vahel ja annusega seotud suuremas vahemikus 450 mg ja 1790 mikrogrammi. Ravimi tasakaaluseisundi kontsentratsioon on ligikaudu kuue- kuni seitsmekordne võrreldes kontsentratsiooniga ühe annuse korral. Ravimi kliirens on sarnane võrreldes ühekordse või korduvmanustamisega, mis näitab ajast sõltumatut farmakokineetikat.

Kui uuriti tivosaniibi toidu kontekstis tervislikel vabatahtlikel, vähendas kõrge rasvasisaldusega toidu söömine ravimi vereseerumi kõrgeimat kontsentratsiooni (C_{max}) 23,4% võrra võrreldes söömata olekus ravimi manustamisega. Toit ei mõjuta üldist ravimi hulka organismis (AUC). Uuringute tulemusel võib tivosaniibi manustada nii toiduga kui toiduta (vt lõik 4.2).

Jaotumine

In vitro valgusidumise uuringud on näidanud, et $> 99\%$ juhtudest seondub tivosaniib plasmaproteiinidega. Uuringu käigus ei tuvastatud valkudega sidumise efektiivsuse sõltuvust ravimi kontsentratsioonist (uuringus kasutati 0,1 ... 5 $\mu\text{mol/l}$ tivosaniibi). Peamine tivosaniibi siduv komponent inimese vereplasmas on albumiin. *In vitro* uuringud on näidanud, et tivosaniib ei ole mitme ravimi väljavoolupumba (P-glükoproteiin) substraat ega ka inhibitor. *In vitro* uuringud viitavad, et tivosaniib on soolestiku BCRP inhibiitor.

Biotransformatsioon

In vitro metabolismiuuringud on näidanud, et CYP3A4 ja CYP1A1 on võimelised tivosaniibi metaboliseerima. Muutumatu kujul tivosaniibi on peamine organismis ringlev molekuli vorm,

sealhulgas ei tuvastatud vereseerumis suuri metaboliite ravimkoguses, mis on võrdne või suurem kui 10% radioaktiivse kiirguse ekspositsioonist. Kuigi CYP1A1 ekspresseerub peamiselt ekstrahepaatilises koes nagu kopsud ja soolestik, on äärmiselt ebatõenäoline, et see isovorm võiks laialdaselt osaleda maksa metabolismis.

In vitro uuringud on näidanud, et tivosaniibi metaboliidid läbivad UGT-vahendatud biotransformatsiooni UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, ja UGT1A10 signaalrajade kaudu. Tivosaniibi otsene N-glükoronidatsioon oli vähemtähtis metaboolne rada *in vitro*.

Eritumine

Neerurakulise kartsinoomiga patsientidele tivosaniibi korduval manustamisel 21 päeva jooksul, millele järgneb 7 ravimivaba päeva, oli tivosaniibi C_{min} keskmiselt 16.0 kuni 30.9 ng/mL.

Eritumise lõpufaasi hindamise uuringutes oli tivosaniibi keskmine $t_{1/2}$ 4,5...5,1 päeva. Pärast ühte [14 C] tivosaniibi suukaudset annust leiti 12% ravimi metaboliitidest uriinist ja 79% radioaktiivsetest ühenditest väljaheidetest. Muutumata kujul tivosaniibi molekule uriinist ei leitud, mis annab alust arvata, et tivosaniib ei eritu neerude kaudu. [14 C] Tivosaniib oli peamine ravimiga seotud materjal, mida leiti väljaheidetest. [14 C]-sisalduvat metaboliiti ei leitud väljaheidetest rohkem, kui 10% ravimiannuses.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu ja rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei ole vanusel, sool või rassist tivosaniibi farmakokineetilistele omadustele kliiniliselt olulist mõju.

Maksafunktsiooni häire

Tivosaniibi farmakokineetiliste omaduste, ohutuse ja taluvuse hidamiseks maksakahjustusega patsientide seas läbiviidud ühekordse annuse uuring näitas, et terve hidamisperioodi jooksul eritus tivosaniib organismist aeglasemalt mõõduka (Child-Pugh' klass B) või raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel. Tivosaniibi plasmakontsentratsioon oli kõrgem raske (keskmine $AUC_{0-\infty}$ neljakordselt) ja mõõduka (keskmine $AUC_{0-\infty}$ 2,6-kordselt) maksakahjustusega patsientidel. Olulist plasmakontsentratsiooni tõusu ei täheldatud kerge (Child-Pugh' klass A) maksakahjustusega patsientidel (keskmine $AUC_{0-\infty}$ 1,2-kordselt). Ettevaatlikkus on vajalik Mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb tivosaniibi kasutada ettevaatlikult ja annust tuleb vähendada ühele 1340 µg kapslile ülepäeva. Tivosaniibi ei tohi kasutada patsiendid, kellel on diagnoositud raske maksakahjustus (vt lõik 4.2 ja 4.4).

Neerufunktsiooni häire

Tivosaniibi kliinilised uuringuid tehti neerurakulise kartsinoomiga patsientidega, kelle vereseerumi kreatiiniini kontsentratsioon oli võrdne või 2 korda suurem normivahemiku ülemisest piirist, sealhulgas nendega, kellel on varasemalt tehtud nefrektoomia. Kuigi neerufunktsiooni kahjustuse mõju tivosaniibi üldisele sisaldusele on teadmata, on kliinilised uuringud näidanud, et muutumata kujul tivosaniibi uriini ei eritu, mis näitab, et tivosaniib ei eritu neerude kaudu. Tivosaniibi plasmakontsentratsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et keskmise ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel pole ravimannuse muutmine vajalik. Teave tivosaniibi kasutamisest raske neerukahjustusega patsientidel on piiratud ja sellesse peaks suhtuma ettevaatlikkusega.

CYP ja UGT in vitro uuringud

Tivosaniib pole CYP ensüümi indutseerija *in vitro*. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomide ja hepatotsüütidega CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4 aktiivsuse hindamiseks näitasid, et tivosaniib on CYP2B6 ja CYP2C8 nõrk inhibiitor. *In vitro* IC_{50} ja *in vivo* sidumata C_{max} uuringute alusel on ebatõenäoline, et tivosaniib ja toimeained, mida metaboliseeritakse nende ensüümide signaalradade kaudu, avaldaks vastastikust kliiniliselt olulist toimet.

In vitro uuringud on näidanud, et tivosaniib ei ole tugev UGT (UDP-glücoronosültransferaas) metaboolse aktiivsuse inhibiitor ja ravimipreparaatide, mida metaboliseeritakse nimetatud signaalrajade kaudu, kliiniliselt olulised vastastikused toimed on ebatõenäolised.

Transporteri in vitro uuringud

In vitro uuringud on näidanud, et tivosaniib ei ole transportervalkude MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 ja BSEP substraat ega ka inhibiitor. Peale selle ei olnud tivosaniib *in vitro* OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ja MATE2-K inhibiitor ega MRP2 ja BCRP substraat. Tivosaniib inhibeerib transportervalgu BCRP *in vitro* kontsentratsioonidel, mis tõenäoliselt piiravad soolestiku BCRP aktiivsust *in vivo*.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõrvaltoimed, mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes, kuid on märgatud loomkatsetes, kus plasmakontsentratsioonid olid sarnased kliiniliste uuringute plasmakontsentratsioonidega ja esineb võimalik seos kliinilise kasutamisega, olid järgmised.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati rottidel arvutusliku inimeste ekvivalentsetest annustest kahekordsete annuste juures häireid kasvavates lõikehammastes (õhukesed, haprad hambad, hammaste väljalangemine, väärhambumus) ja inimese arvutusliku annusega võrreldes 0,7 kuni 7-kordsete annuste korral kasvuplaadi hüpertroofiat. Soovitavate kliiniliste annuste juures põhjustas tivosaniib *cynomolgus* makaakidel kasvuplaadi hüpertroofiat, aktiivse kollaskeha puudumist ja folliikulite mitte küpsemist.

Reproduktiivsus, mutagenees, viljakuse kahjustus

Tivosaniib võib inimestel põhjustada viljatust. Isasrottide paaritumise ja fertiilsuse parameetreid uurivas mittekliinilises uuringus suurendasid annused, mis olid rohkem kui kaks korda suuremad soovitatavatest kliinilistest annustest, munandimanuse ja munandite kaalu, mis võib põhjustada viljatust. Suurenenud munandi kaalu täheldati kliinilisest annusest seitsmekordselt suurema annuse manustamisel. Emasrottidel täheldati 0,7-kordse kliinilise annuse juures suurenenud eluvõimeta loodete arvu, samas kui ≥ 2 -kordne annus (võrreldes kliinilise annusega) põhjustas viljatust. Tivosaniib on tiinetele rottidele teratogeenne, embrüotoksiline ja fetotoksiline kliinilisest annusest (60 kg inimese annus) viis korda madalama annuse korral. Uuring tiinete jänestega ei näidanud ligikaudu 0,6-kordsete inimestele mõeldud soovituslike annuste juures kahjulikku mõju jänesema tervisele või loote arengule.

Kartsinogeensus

Tivosaniibi kartsinogeensusu uuringuid ei ole teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Fotivda 890 mikrogrammi kõvakapslid

Kapsli sisu

Mannitool

Magnesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Indigokarmiin (E132)

Kollane raudoksiid (E172)

Trükivärv (kollane)

Šellak

Propüleenglükool
Kontsenteeritud ammoniaagilahus
Titaandioksiid (E171)
Tartrasiin-alumiiniumlakk (E102)

Triikivärv (sinine)

Šellak
Propüleenglükool
Kontsenteeritud ammoniaagilahus
Indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)

Fotivda 1340 mikrogrammi kõvakapslid

Kapsli sisu

Mannitool
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

Triikivärv (sinine)

Šellak
Propüleenglükool
Kontsenteeritud ammoniaagilahus
Indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilimise eritingimused

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge HDPE pudel lapsekindla korgiga, mis sisaldab 21 kõvakapslit.
Iga pakk sisaldab ühte pudelit.

6.6 Erihoiatused ravimi käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Fotivda 890 mikrogrammi kõvakapslid
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 mikrogrammi kõvakapslid
EU/1/17/1215/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24/08/2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15/07/2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fotivda 890 mikrogrammi kõvakapslid
tivosaniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab tivosaniibvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 890 mikrogrammile tivosaniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab tartasiini. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERINÕUDED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1215/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fotivda 890 mikrogrammi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fotivda 890 mikrogrammi kõvakapslid
tivosaniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab tivosaniibvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 890 mikrogrammile tivosaniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab tartasiini. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fotivda 890 mikrogrammi kõvakapslid
tivosaniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab tivosaniibvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab
1340 mikrogrammile tivosaniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1215/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fotivda 1340 µg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fotivda 1340 mikrogrammi kõvakapslid
tivosaniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab tivosaniibvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab
1340 mikrogrammile tivosaniibile

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Fotivda 890 mikrogrammi kõvakapslid Fotivda 1340 mikrogrammi kõvakapslid tivosaniib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Fotivda ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fotivda võtmist
3. Kuidas Fotivdat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Fotivdat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Fotivda ja milleks seda kasutatakse

Fotivda sisaldab tivosaniibi, mis on proteiini kinaasi inhibiitor. Tivosaniib vähendab vähkkasvaja verevarustust, mis aeglustab vähkkasvaja arengut ja vähirakkude levikut. Tivosaniib blokeerib vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori (VEGF) nimelise proteiini toimimise. VEGF blokeerimine välistab uute veresoonte moodustumist.

Fotivda kõvakapsleid kasutatakse kaugelearenenud neerukasvajaga täiskasvanud patsientide ravimiseks. Fotivdat kasutatakse, kui alfa-interferooniga või interleukiin-2-ga ravi ei ole kas veel rakendatud või ei ole see aidanud haigust peatada.

2. Mida on vaja teada enne Fotivda võtmist

Fotivdat ei tohi võtta

- kui olete tivosaniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate liht-naistepuna (teise nimega *Hypericum perforatum* – taimne preparaat, mida kasutatakse ärevuse ja depressiooni raviks).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Fotivda võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- kui teil on **kõrge vererõhk**. Fotivda võib tõsta teie vererõhku. Teie arst jälgib teie vererõhku regulaarselt ravi ajal ja juhul, kui see on liiga kõrge, määratakse teile ravim selle alandamiseks või vähendatakse Fotivda annust. Kui teie vererõhk aga on jätkuvalt kõrge võib teie arst otsustada Fotivda ravi katkestada või peatada. Madala vererõhu suhtes tuleb regulaarselt kontrollida, kui te juba võtate kõrge vererõhu tõttu ravimit ja teie arst vähendab, katkestab või peatab Fotivdaga ravi.
- Kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresoone sein laienemine ja nõrgenemine) või veresoone sein rebend.

- Kui teil on probleeme **trombidega**.
Fotivdaga ravi võib tõsta trombide tekkeriski, mis võivad veresoonte seintest vabaneda ja liikuda mööda veresoonekonda blokeerides omakorda uusi veresooni.
Andke oma arstile teada juhul, kui teil on olnud ühtegi alljärgnevast:
 - tromb kopsus (köha, rindkerevalu, järsu hingamispuudulikkuse või veriköhaga);
 - tromb kätes või jalgades, silmas või ajus (sealhulgas käte või jalgade valu või turse, vähenenud nägemisvõime või vaimse tervise muutus);
 - insult või “mini-insuldi” sümptomid (transitoorne isheemiline atakk);
 - südameatakk;
 - kõrge vererõhk;
 - diabeet;
 - suur operatsioon;
 - hulgivigastusi, sealhulgas luumurde või siseorganite vigastusi;
 - pikaajaline liikumatus;
 - südamepuudulikkus, mis võib põhjustada hindamisraskust või pahkluu turset;
 - hingamispuudulikkus, naha, huulte või sõrmeotste sinisus, rahutus, ärevus, segasus, teadvuse muutus või teadvustatus, kiire ja pinnapealne hingamine, südame pekslemine või liigne higistamine.
- Kui teil esineb või on varasemalt esinenud ükskõik missugune nendest sümptomitest või teid ravitakse südamepuudulikkuse tõttu:
 - hingeldus (düsapnoe) pingutusel või lamavas asendis;
 - väsimus- või nõrkustunne;
 - jalgade, pahklude või jalalabade turse (ödeem);
 - vähenenud füüsilise koormuse taluvus;
 - püsiv köha või kähin kopsudes valge- või roosavärvilise vereseguse limaga.
 Ravimi võtmise ajal jälgitakse südamepuudulikkuse võimalikke nähte ja sümptomeid. Vajadusel võib teie arsti Fotivda annust vähendada, ravi katkestada või lõpetada.
- Kui teil on ravitud või ravitakse **ebaregulaarset südame rütmi ja sagedust (arütmia)**.
Teie arst jälgib pidevalt Fotivdaga ravi mõju teie südamele salvestades südame elektrilist aktiivsust (elektrokardiogramm) või mõõtes ravi ajal vere kaltsiumi, mangesiumi ja kaaliumi sisaldust.
- Kui teil esineb **maksaprobleeme**.
Teie arst jälgib pidevalt teie maksatalitust enne Fotivdaga ravi alustamist ja selle kestel (nt veretestidega) ja võib vajaduselt vähendada Fotivda manustamise sagedust.
- Kui teil on **kilpnäärme probleeme** või kasutate **ravimeid kilpnäärme talitlushärete ravimiseks**.
Fotivdaga ravi võib põhjustada kilpnäärme talitluse vähenemist. Teie arst jälgib pidevalt teie kilpnäärme talitlust enne Fotivdaga ravi alustamist ja selle kestel (nt veretestidega).

Pidage nõu oma arsti, apteekri või õega, kui teil Fotivda võtmise ajal:

- tekib **hingeldus või pahklude turse**.
Teatage kohe oma arstile, sest need võivad olla südamepuudulikkuse sümptomid. Teie arst jälgib edasist arengut ja võib sõltuvalt olukorra tõsidusest Fotivda annust vähendada, ravi katkestada või lõpetada.
- on olnud probleeme **veritsusega**.
Fotivdaga ravi võib suurendada veritsuse riski. Pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil esineb probleeme veritsusega (valulik, turses alakõht, veriokse, veriköha, must väljaheide, veri uriinis, peavalu või muutused vaimses seisundis. Fotivdaga ravi ajutine peatamine võib olla vajalik.

- laborianalüüsid näitavad **valku uriinis**.
Teie arst kontrollib seda enne ravi alustamist ja selle ajal. Tulemustest sõltuvalt võib teie arst Fotivda annust vähendada, ravi ajutiselt peatada või lõpetada.
- on aju haigus nimega **pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)**.
Andke oma arstile koheselt teada, kui teil esineb peavalu, krambihood (krambid), energiapuudus, segasus, nägemise kadu või teised nägemisega seotud ja neuroloogilised häired nagu käe või jala nõrkus. PRES diagnoosimisel lõpetab teie arst Fotivdaga ravi.
- nahk teie **peopesadel ja jalataldadel** muutub kuivaks, praguneb, ketendab, koorub või esineb torkivat või sügelevat tunnet.
Need sümptomid võivad viidata haigusele nimega käe-jala nahareaktsioon. Teie arst ravib viidatud haigust ja sõltuvalt selle tõsidusest võib Fotivda annust vähendada, ravi ajutiselt katkestada või lõpetada.
- on **seedetrakti perforatsooni või fistuli** tekkimise sümptomeid (augu tekkimine kõhus või soolestikus või ebatavalise ühenduse tekkimine erinevate soolte osade vahel) nagu tugev kõhuvalu, värinad, palavik, iiveldus, oksendamine, valulik soole ummistus, kõhulahtisus või rektaalne verejooks.
Teie arst jälgib võimalike sümptomite tekkimist regulaarselt Fotivdaga ravi ajal.
- **operatsioon või muu kirurgiline protseduur**.
Teie arst võib soovitada peatada operatsiooni või kirurgilise protseduuri korral ajutiselt Fotivda ravi, kuna see võib mõjutada haavade paranemist.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Fotivda kapsleid lastele või alla 18-aastastele noorukitele. Seda ravimit ei ole uuritud lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Fotivda

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Sinna hulka kuuluvad taimsed preparaadid või muud ravimid, mida te olete ostnud ilma retseptita.

Fotivda toime võib väheneda kasutamisel koos teiste ravimitega. Rääkige oma arstile, kui te kasutate järgnevat ravimeid (ta võib otsustada teie ravimit muuta):

- deksametasoon (kortikosteroid, mis vähendab põletikku ja ravib immuunsüsteemi häireid);
- rosuvastatiin (ravim, mida kasutatakse vere kolesteroolitaseme alandamiseks);
- fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin (kasutatakse epilepsia ravis);
- naftsilliin, rifapitsiin, rifabutiin, rifapentiin (antibiootikumid);
- liht-naistepuna (teise nimega *Hypericum perforatum*, taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse ravimiseks), sest seda taimset preparaati ei tohi kasutada Fotivda raviga samaaegselt.

Rasedus, imetamine ja viljakus

- **Ärge võtke Fotivda kõvakapsleid, kui te olete rase.** Arutage oma arstiga Fotivda võtmise riske teile ja teie lapsele.
- Nii teie kui ka teie partner peab kasutama **efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid**. Te peate kasutama **lisabarjäärimeetodit** terve Fotivdaga ravi ajal ja üks kuu pärast ravi lõppemist, kui teie või teie partner kasutab hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (tablett, implantaat või plaster).
- **Ärge imetage Fotivda ravi ajal**, kuna ei ole teada, kas Fotivda toimeaine imendub rinnapiima. Pidage nõu oma arstiga, kui te juba imetate.

- Pidage nõu oma arstiga lapsesaamise planeerimisel, sest Fotivda võib mõjutada naise ja meie **fertiilsust**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Fotivda kõrvaltoimed võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Vältige autojuhtimist või masinatega töötamist, kui tunnete nõrkust, väsimust või pearinglust. Vt lõik 4 “Võimalikud kõrvaltoimed”.

Fotivda sisaldab tartrasiini (E102)

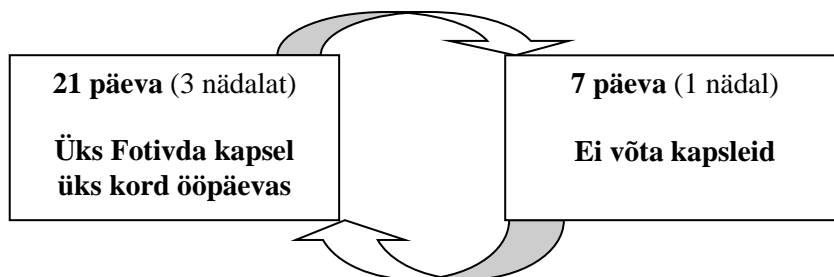
Fotivda 890 µg kapslitel kasutatav trükivärv sisaldab tartrasiini (E102), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Fotivdat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus

Soovitatav ravimannus on üks Fotivda 1340 mikrogrammine kapsel üks kord ööpäevas 21 päeva (3 nädalat) jooksul, millele järgneb 7-päevane (ühenädalane) ravimivaba periood. Täistsükli kestus on 4 nädalat.



Teie arst jälgib teid regulaarselt. Te jätkate Fotivda võtmist niikaua, kuni sellel on kliinilist mõju ja teil ei teki vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid.

Vähendatud annus

Tõsiste kõrvaltoimete ilmnemisel võib teie arst otsustada katkestada Fotivda ravi ja/või alandada annust:

Ühele Fotivda 890-mikrogrammisele kapslile, mis võetakse üks kord ööpäevas 21 päeva jooksul (3 nädalat), millele järgneb 7-päevane (ühenädalane) periood, mil kapsleid ei võeta. Seda tsüklit korratakse 4-nädalaliste tsüklitena.

Maksaprobleemid

Maksaprobleemide korral võib teie arst vähendada ravimi võtmise sagedust igale teisele päevale (nt üks 1340-mikrogrammine kapsel ülepäeviti).

Võtmine toidu ja joogiga

Fotivdat tuleb võtta klaasi veega ja saab võtta kas toiduga või toiduta. Neelake kapsel tervelt. Ärge närige, lahustage või avage kapslit enne neelamist.

Kui te võtate Fotivdat rohkem, kui ette nähtud

Rääkige kohe arstile, kui te võtsite ööpäevas rohkem, kui tavapärase 1 kapsli.

Liiga suure Fotivda annuse võtmine suurendab kõrvaltoimete tekkimise või süvenemise riski, eriti mis puudutab kõrget vererõhku. Otsige **kohest meditsiinilist abi**, kui teil esineb segasust, vaimse tervise muutust või peavalusid. Need on kõik kõrge vererõhu sümptomid.

Kui te unustate Fotivdat võtta

Ärge võtke asendusannust, kui olete unustanud Fotivdat võtta. Võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui kapsel jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge võtke asendusannust, kui te pärast Fotivda võtmist oksendate. Võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

Kui te lõpetate Fotivda võtmise

Ärge lõpetage ravimi tarvitamist, kui just arst ei ole nii öelnud. Kapslite võtmise lõpetamine võib halvendada teie seisundit.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kõrge vererõhk on tõsiseim ja väga sage kõrvaltoime (vt ka lõik 2 “*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*”) **Pidage kohe nõu oma arstiga**, kui te arvate, et teil on **kõrge vererõhk**. Sümptomite hulka kuuluvad tugevad peavalud, nägemise ähmastumine, hingeldamine, vaimse tervise muutus (näiteks ärevus, segasus või ruumis ja/või ajas orienteerumine).

Teie arst kontrollib teie vererõhku regulaarselt Fotivdaga ravi ajal. Kõrge vererõhu tekimisel võib teie arst teile välja kirjutada vastavat ravimit, alandada Fotivda annust või katkestada Fotivdaga ravi.

Täiendavad kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Rääkimisraskused.
- Kõhulahtisus.
- Söögiisu vähenemine, kaalukaotus.
- Peavalu.
- Hingamisraskused, füüsilisest aktiivsusest tingitud hingeldus, köha.
- Väsimus, ebatavaline nõrkus, valu (sh suus, luuvalu, valu jäsemetes, küljes, kubemes, kasvaja).
- Põletik suus, kerge ebamugavustunne või valu suus, halb enesetunne, valu, ebamugavus- või pigistustunne maos.
- Käe-jala sündroom naha punetuse, turse, tuimuse ja ketendav nahaga peopesadel ja sisetaldadel.
- Seljavalu.
- Väsimus ja energiapuudus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust, letargiat, lihasnõrkust, aeglast südame löögisagedust ja kaalutõusu.
- Võimetus magada.
- Närvikahjustus, sealhulgas tuimus, torkiv tunne, naha tundlikkus või käte ja jalgade tuimus ning nõrkus.
- Nägemisprobleemid sealhulgas nägemise ähmastumine.
- Kiire südame löögisagedus, pigistustunne rindkeres, südameatakk/vähehenud verevool südamesse, verehüüve arteris (veresoon).
- Kopsuturse. Sümptomite alla kuuluvad köha, rindkere valu, äkiline hingeldamine või veriköha.
- Verehüüve süvaveenis, näiteks jalas.

- Väga kõrge vererõhk, mis viib insuldini, õhetav nahk.
- Ninaverejooks, ninavesisus, kinnine nina.
- Puhitus, kõrvetised, neelamisraskused ja valulik neelamine, kurguvalu, täiskõhutunne, peensoole haavand, turses ja valulik keel, põletikulised, valusad ja/või veritsevad igemed.
- Maitsetundlikkuse muutused või maitsetundlikkuse kadu.
- Pearinglus, kumin kõrvus, pearinglus ja pöörlemistunne (peapööritus).
- Veritsus näiteks ajus, suus, igemetel, kopsudes, maos, soolehaavandites, naissuguorganites, pärakus, neerupealistes.
- Veriköha või veriokse.
- Liigest veritsusest tingitud kahvatus või väsimus.
- Haiglane enesetunne, seedehäire, kõhukinnisus, suukuivus.
- Sügelv nahk, lööve, keha sügelemine, ketendav nahk, kuiv nahk, juuksekadu, nahapunetus muuhulgas ka kätel ja kehal, akne.
- Palavik, rindkerevalu, jalgade ja jalalabade paistetuse, külmavärinad ja madal kehatemperatuur.
- Liigesevalu, lihasevalu.
- Suurenenud valgusisaldus uriinis.
- Maksa, pankrease, neerude ja kilpnäärme normist erinevad vereanalüüside tulemused.
- Kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevaid kõhuvalusid, mis võivad kiirata ka selga.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Mädane lööve, seeninfektsioonid.
- Kergesti tekkivad verevalumid, naha veritsus.
- Kilpnäärme ületalitus (mis võib põhjustada suurenenud isu, kaalukaotust, soojuse talumatust, suurenenud higistamist, värinaid, kiiret südame löögisagedust), suurenenud kilpnääret.
- Vere punaliblede suurenenud arv.
- Mälukaotus.
- Ajutine aju verevoolu vähenemine.
- Vesised silmad.
- Lukus kõrvad.
- Vähenenud verevool südame veresoontes.
- Peptiline haavand peensooles.
- Punane, turses ja valulik nahk, villiline nahk, liigne higistamine, nõgestõbi.
- Lihasnõrkus.
- Limaskestade turse või ärritus.
- Normist erinev elektrokardiogramm (EKG). Kiired ja/või ebaregulaarsed südamelöögid.
- Südamepuudulikkus. Sümptomite alla kuuluvad hingeldus ja pahkluu turse. Kopsuturse vedeliku kogunemise tõttu.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Pöörduv posterioorne entsefalopaatiline sündroom (PRES). Sümptomid nagu peavalu, krambihood, energiapuudus, segasus, nägemise kadu või teised nägemise ja neuroloogilised häired.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Veresooneina laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Fotivdat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Fotivda sisaldab

Fotivda 890 mikrogrammi kõvakapslid

Toimeaine on tivosaniib. Üks kapsel sisaldab tivosaniibvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 890 mikrogrammile tivosaniibile.

Teised koostisosad on:

- *Kapsli sisu*: mannitool, magneesiumstearaat.
- *Kapsli kest*: želatiin, titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132), kollane raudoksiid (E172).
- *Kollane trüükivärv*: šellak, propüleenglükool, kontsentreeritud ammoniaagilahus, titaandioksiid (E171), tartrasiinalumiiniumlakk (E102) (vt lõik 2 "Fotivda sisaldab tartrasiini (E102)").
- *Sinine trüükivärv*: šellak, propüleenglükool, kontsentreeritud ammoniaagilahus, indigokarmiinalumiiniumlakk (E132).

Fotivda 1340 mikrogrammi kõvakapslid

Toimeaine on tivosaniib. Üks kapsel sisaldab tivosaniibvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 1340 mikrogrammile tivosaniibile.

Teised koostisosad on:

- *Kapsli sisu*: mannitool, magneesiumstearaat.
- *Kapsli kest*: želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).
- *Sinine trüükivärv*: šellak, propüleenglükool, kontsentreeritud ammoniaagilahus, indigokarmiinalumiiniumlakk (E132).

Kuidas Fotivda välja näeb ja pakendi sisu

Fotivda 890 mikrogrammi kõvakapslitel on tumesinine läbipaistmatu kapslikaas ja erkkollane läbipaistmatu kapslikorpus, mille kaanele on trükitud kollase tindiga "TIVZ" ja kehale sinise tindiga "LD".

Fotivda 1340 mikrogrammi kõvakapslitel on erkkollane läbipaistmatu kapslikaas ja erkkollane läbipaistmatu kapslikorpus, mille kaanele on trükitud tumesinise tindiga "TIVZ" ja kehale tumesinise tindiga "SD".

Fotivda 890 mikrogrammi ja Fotivda 1340 mikrogrammi on pakendatud 21 kõvakapsli kaupa lapsekindla korgiga HDPE-pudelitesse.

Müügiloa hoidja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.