

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fotivda 890 mikrogrammaa kapselit, kovat  
Fotivda 1340 mikrogrammaa kapselit, kovat

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Fotivda 890 mikrogrammaa kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää tivotsanibihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 890 mikrogrammaa tivotsanibia

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

Jokainen kova kapseli sisältää erittäin vähäisen määrän tartratsiinia (E102) (8–12 % keltaisen painomusteen koostumuksesta) (ks. kohta 4.4).

Fotivda 1340 mikrogrammaa kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää tivotsanibihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 1340 mikrogrammaa tivotsanibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Fotivda 890 mikrogrammaa kapseli, kova

Kova kapseli, jossa on tummansininen läpinäkymätön kansiosa ja kirkkaankeltainen läpinäkymätön pohjaosa. Kapselin kansiosaan on painettu keltaisella ”TIVZ” ja pohjaosaan tummansinisellä ”LD”.

Fotivda 1340 mikrogrammaa kapseli, kova

Kova kapseli, jossa on kirkkaankeltainen läpinäkymätön kansiosa ja kirkkaankeltainen läpinäkymätön pohjaosa. Kapselin kansiosaan on painettu tummansinisellä ”TIVZ” ja pohjaosaan tummansinisellä ”SD”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Fotivda on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi edennyttä munuaissolukarsinoomaa sairastaville aikuispotilaille sekä aikuispotilaille, joita ei ole ennen hoidettu VEGFR- ja mTOR-estäjillä, silloin kun sairaus on edennyt yhden aiemman sytokiineja sisältäneen, edenneen munuaissolukarsinooman hoitoon tarkoitetun hoidon jälkeen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Fotivda-hoito annetaan syövän lääkehoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Annostus

Tivotsanibin suositusannos on 1340 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan, minkä jälkeen on 7 vuorokauden hoitotauko. Tästä muodostuu yksi 4 viikon hoitosykli.

Tätä hoito-ohjelmaa jatketaan niin kauan, kunnes sairaus etenee tai hoito joudutaan lopettamaan toksisuuden takia.

Fotivda-valmistetta saa ottaa enintään yhden annoksen vuorokaudessa.

#### *Annoksen muuttaminen*

Haittavaikutusten ilmeneminen voi edellyttää tivotsanibihoidon tilapäistä keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4). Pivotaalitutkimuksessa annosta pienennettiin asteen 3 tapahtumien vuoksi ja hoito lopetettiin asteen 4 tapahtumien vuoksi.

Jos annosta on tarpeen pienentää, tivotsanibiannos voidaan pienentää 890 mikrogrammaan kerran vuorokaudessa noudatettaessa normaalia hoito-ohjelmaa (21 vuorokautta, jolloin annos otetaan, ja sen jälkeen 7 vuorokauden hoitotauko).

#### *Unohtunut annos*

Jos annos unohtuu, sitä ei pidä korvata toisella annoksella. Seuraava annos on otettava seuraavana hoito-ohjelman mukaisena ajankohtana.

Jos oksennat, toista annosta ei saa ottaa. Seuraava annos otetaan seuraavana hoito-ohjelman mukaisena ajankohtana.

#### Erityisryhmät

##### *Pediatriset potilaat*

Fotivda-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Ei ole asianmukaista käyttää Fotivda-valmistetta pediatrialle potilaille munuaissolukarsinooman hoitoon.

##### *Iäkkäät*

Annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2). Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, valmistetta on vähäisen kokemuksen vuoksi käytettävä varoen. Valmistetta on käytettävä varoen myös dialyysihoitoa saaville potilaille, sillä tivotsanibin käytöstä tälle potilasryhmälle ei ole kokemusta.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Ennen tivotsanibihoidon aloittamista ja sen kuluessa kaikille potilaille on tehtävä maksan toimintakokeet (mukaan lukien alaniiniaminotransferaasi (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT), bilirubiini ja alkalinen fosfataasi) maksan toiminnan arvioimiseksi.

Tivotsanibia ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille saa antaa vain yhden 1340 mikrogramman kapselin tivotsanibia joka toinen vuorokausi, sillä käytettäessä 1340 mikrogramman annosta päivittäin haittavaikutusten riski voi olla suurentunut annoksen aiheuttaman lisääntyneen altistuksen vuoksi (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa tivotsanibia potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, tivotsanibia on käytettävä varoen ja sen siedettävyyttä on seurattava tarkoin.

#### Antotapa

Fotivda otetaan suun kautta.

Fotivda voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään vatsaan (ks. kohta 5.2). Kapselit pitää niellä kokonaisina veden kera. Kapseleita ei saa avata.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen anto mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

#### Hypertensio

Tivotsanibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on ilmennyt hypertensiota (mukaan lukien jatkuva vaikea hypertensio) (ks. kohta 4.8). Noin yhdelle kolmasosalle potilaista kehittyi hypertensio ensimmäisten 2 hoitokuukauden aikana. Verenpaineen pitää olla hyvin hoitotasapainossa ennen tivotsanibihoidon aloittamista. Hoidon aikana potilaita on tarkkailtava hypertension varalta ja tarvittaessa hoidettava verenpainelääkkeillä tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos hypertensio hoidosta huolimatta jatkuu, tivotsanibiannosta on kliinisen arvion mukaan joko pienennettävä tai hoito on keskeytettävä ja aloitettava uudelleen pienemmällä annoksella, kun verenpaine on saatu hallintaan (ks. kohta 4.2). Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla on jatkuva vaikea hypertensio, posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä (ks. jäljessä) tai muita verenpaineen komplikaatioita. Verenpainetta alentavia lääkevalmisteita käyttävien potilaiden tilaa pitää tarkkailla hypotension varalta silloin, kun tivotsanibihoito keskeytetään tai lopetetaan.

#### Valtimoiden tromboemboliatapahtumat

Tivotsanibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt valtimoiden tromboemboliatapahtumia (ks. kohta 4.8). Valtimoiden tromboembolioiden riskitekijöitä ovat mm. syöpätauti, yli 65 vuoden ikä, hypertensio, diabetes mellitus, tupakointi, hyperkolesterolinemia ja aiempi tromboembolinen sairaus. Tivotsanibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut valtimon tromboembolia kliinisen tutkimuksen aloittamista edeltäneiden 6 kuukauden aikana. Tivotsanibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on näiden tapahtumien (esimerkiksi sydänkohtauksen, aivohalvauksen) riski tai joita niitä on ilmennyt aiemmin.

#### Laskimoiden tromboemboliatapahtumat

Tivotsanibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu laskimoiden tromboemboliatapahtumia (VTE), mukaan lukien keuhkoembolia ja syvä laskimotulehdus (ks. kohta 4.8). Laskimoiden tromboembolioiden riskitekijöitä ovat mm. suuri leikkaus, useat traumat, aiemmat laskimotromboemboliat, korkea ikä, liikalihavuus, sydämen tai hengityselinten vajaatoiminta ja pitkittynyt liikkumattomuus. Tivotsanibia ei ole tutkittu potilailla, joilla ilmeni laskimotromboembolia kliinisen tutkimuksen aloittamista edeltäneiden 6 kuukauden aikana. Hoitopäätöksen on perustuttava jokaisen potilaan kohdalla yksilölliseen hyöty/riskiarviointiin, etenkin potilailla, joilla on laskimotromboemboliariski.

#### Sydämen vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tivotsanibia käytettiin monoterapiana munuaissolukarsinoomaa sairastaville potilaille, on raportoitu sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Sydämen vajaatoiminnan löydöksiä ja oireita on seurattava säännöllisesti koko tivotsanibihoidon ajan. Sydämen vajaatoiminnan hoito saattaa edellyttää tivotsanibihoidon keskeyttämistä tilapäisesti tai pysyvästi ja/tai tivotsanibiannoksen pienentämistä sekä sydämen vajaatoiminnan mahdollisten taustasyiden, esim. verenpaineen, hoitoa.

#### Verenvuoto

Tivotsanibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.8). Tivotsanibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on verenvuodon riski tai aiempaa verenvuotoa. Jos verenvuoto vaatii lääketieteellisiä toimenpiteitä, tivotsanibihoito on keskeytettävä tilapäisesti.

### Proteinuria

Tivotsanibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu proteinuriaa (ks. kohta 4.8). Potilaan tilan tarkkailu proteinurian varalta ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin koko hoidon ajan on suositeltavaa. Potilailla, joille kehittyy asteen 2 ( $> 1,0\text{--}3,4\text{ g/24 tuntia}$ ) tai asteen 3 ( $\geq 3,5\text{ g/24 tuntia}$ ) proteinuria (luokituksena National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]), tivotsanibiannosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä tilapäisesti. Jos potilaalle kehittyy asteen 4 proteinuria (nefroottinen oireyhtymä), tivotsanibihoito on lopetettava. Proteinurian riskitekijöihin kuuluu korkea verenpaine.

### Maksatoksisuus

Tivotsanibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin ALAT-, ASAT- ja bilirubiiniarvojen suurenemista (ks. kohta 4.8). Suurimpaan osaan ASAT- ja ALAT-arvojen suurenemisista ei liittynyt bilirubiiniarvon samanaikaista nousua. ASAT-, ALAT-, bilirubiini- ja alkalinen fosfataasi –arvoja on tarkkailtava ennen tivotsanibihoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin tivotsanibihoidon ajan mahdollisen maksatoksisuuden riskin vuoksi (ks. kohta 4.2).

Tivotsanibia ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

### Posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin yksi posteriorisen korjautuvan enkefalopatiaoireyhtymän tapaus tivotsanibihoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). Posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä on neurologinen sairaus, jonka yhteydessä voi esiintyä päänsärkyä, kouristuskohtauksia, letargiaa, sekavuutta, sokeutta sekä muita näköaistiin liittyviä ja neurologisia häiriöitä. Posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä-diagnoosi on varmistettava magneettikuvauksella. Jos potilaalla on posteriorisen korjautuvan enkefalopatiaoireyhtymän löydöksiä tai oireita, tivotsanibihoito on keskeytettävä tilapäisesti. Tivotsanibihoidon turvallisuutta potilailla, joilla on aiemmin ollut posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä, ei tunneta, ja näillä potilailla tivotsanibia saa käyttää vain varovaisuutta noudattaen.

### Käsi-jalka-oireyhtymä

Tivotsanibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu käsi-jalka-oireyhtymää (palmaaris-plantaarista erytrodysestesiaa). Tutkimuksissa, joissa munuaissolukarsinoomaa hoidettiin monoterapialla, useimmat havaitut tapahtumat olivat CTC-asteen 1 tai 2 tapahtumia ( $\geq$  CTC-aste 3 havaittiin  $< 2\%$ :lla tivotsanibihoitoa saaneista potilaista) eikä vakavia tapahtumia ollut (ks. kohta 4.8). Käsi-jalka-oireyhtymäpotilaita voidaan hoitaa mm. paikallisesti oireita lievittävillä hoidoilla. Lisäksi hoidon keskeyttämistä tilapäisesti ja/tai hoitoannoksen pienentämistä voidaan harkita, samoin kuin vakavissa tai itsepintaisissa tapauksissa hoidon lopettamista pysyvästi.

### QT-ajan piteneminen

Tivotsanibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu QT/QTc-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.8 ja kohta 5.1). QT/QTc-ajan piteneminen voi johtaa kammioiden rytmihäiriöriskin suurenemiseen. On suositeltavaa käyttää tivotsanibia varoen potilaille, joiden anamneesissa on QT-ajan piteneminen tai joilla on jokin olemassa oleva relevantti sydänsairaus, sekä potilaille, jotka saavat muita lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa. On suositeltavaa tarkkailla lähtötilanteessa ja säännöllisin väliajoin, että EKG- ja elektrolyyttiarvot (esim. kalsium, magnesium, kalium) pysyvät normaalien rajojen sisällä.

### Ruoansulatuskanavan perforaatio/fisteli

On suositeltavaa, että ruoansulatuskanavan perforaatioihin tai fistelien oireita tarkkaillaan säännöllisin väliajoin koko tivotsanibihoidon ajan. Tivotsanibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ruoansulatuskanavan perforaation tai fistelin riski.

### Haavan paranemiseen liittyvät komplikaatiot

Varoitoimenpiteenä tivotsanibihoito on suositeltavaa lopettaa tilapäisesti ennen potilaalle tehtävää suurta leikkausta. Tivotsanibihoidon jatkamisesta leikkauksen jälkeen on päätettävä haavan riittävästä parantumisesta tehdyn kliinisen arvion perusteella.

#### Kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)

Tivotsanibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu kilpirauhasen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Kilpirauhasen vajaatoimintaa on havaittu ilmenevän milloin tahansa tivotsanibihoidon aikana, aikaisintaan jo kahden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Kilpirauhasen vajaatoiminnan riskitekijöitä ovat mm. aiempi kilpirauhasen vajaatoiminta ja kilpirauhasen toimintaa estävien lääkkeiden käyttö. Kilpirauhasen toiminta on tarkistettava ennen tivotsanibihoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin sen aikana. Kilpirauhasen vajaatoimintaa hoidetaan tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

#### Iäkkäät

Dysfoniaa, ripulia, uupumusta, painon laskua, ruokahalun vähenemistä ja kilpirauhasen vajaatoimintaa esiintyi yleisemmin  $\geq 65$  vuoden ikäisillä potilailla. Terveystenhuollon ammattilaisten on muistettava, että iäkkäillä potilailla haittavaikutusten riski voi olla suurentunut.

#### Tartratsiini

Fotivda 890 mikrogramman kovat kapselit sisältävät tartratsiinia (E102), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen Fotivda -hoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Samanaikaisen käytön vasta-aiheisuus

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet ovat vasta-aiheisia. Jos potilas käyttää mäkikuismavalmistetta, sen käyttö on lopetettava ennen tivotsanibihoidon aloittamista. Mäkikuisman indusoiva vaikutus voi jatkua ainakin 2 viikon ajan mäkikuismahoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

#### Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 1340 mikrogramman tivotsanibikerta-annoksen antaminen voimakkaan CYP3A4 induktorin kanssa vakaassa tilassa (rifampiini 600 mg kerran vuorokaudessa) lyhensi tivotsanibin keskimääräistä puoliintumisaikaa 121 tunnista 54 tuntiin, mikä liitettiin kerta-annoksen  $AUC_{0-\infty}$ -arvon laskuun 48 %:lla verrattuna  $AUC_{0-\infty}$ -arvoon silloin, kun rifampisiiniä ei käytetä. Tämä ei vaikuttanut merkittävästi keskimääräisiin  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-24hr}$ -arvoihin (8 %:n nousu ja vastaavasti 6 %:n lasku). Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kliinisiä vaikutuksia tivotsanibin toistuvaan päivittäiseen antoon ei ole tutkittu, mutta mahdollisesti tivotsanibin vakaan tilan saavuttamiseen kuluva keskimääräinen aika ja keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus seerumissa voivat pienentyä puoliintumisaajan lyhenemisen vuoksi. On suositeltavaa, että mahdollisessa tivotsanibin samanaikaisessa annossa voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa noudatetaan varovaisuutta. Kohtalaisilla CYP3A4:n induktoreilla ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta tivotsanibin altistukseen.

#### CYP3A4-estäjät

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa tivotsanibin samanaikainen anto voimakkaan CYP3A4-estäjän, ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa), kanssa, ei vaikuttanut tivotsanibin pitoisuuksiin seerumissa ( $C_{max}$  tai AUC); tästä voidaan päätellä, että CYP3A4-estäjät eivät todennäköisesti muuta tivotsanibin altistusta.

#### Lääkevalmisteet, joiden suolistoon imeytymistä rajoittaa BCRP-proteiini

Tivotsanibi estää BCRP-kuljetusproteiinia *in vitro*, mutta tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, jos tivotsanibia annetaan samanaikaisesti rosvastatiinin kanssa. Vaihtoehtoisesti on harkittava sellaista statiinia, johon suolistoon imeytymistä rajoittava BCRP-proteiini ei vaikuta. Potilaiden, jotka käyttävät sellaista suun kautta otettavaa

BCRP:n substraattia, jolla on kliinisesti merkityksellinen effluksiyhteisvaikutus suolistossa, on varmistettava, että tivotsanibin ja BCRP:n substraatin antamisen väliin jää sopiva aikaikkuna (esim. 2 tuntia).

#### Raskauden ehkäisy

Tällä hetkellä ei tiedetä, vähentääkö tivotsanibi mahdollisesti hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, minkä vuoksi hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on lisäksi syytä käyttää jotakin estemenetelmää (ks. kohta 4.6).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on vältettävä raskaaksi tuloa tivotsanibihoidon aikana. Myös tivotsanibihoitoa saavien miespotilaiden kumppanien on vältettävä raskaaksi tuloa. Mies- ja naispotilaiden ja heidän kumppaniensa on käytettävä luotettavia ehkäisymenetelmiä hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tällä hetkellä ei tiedetä, vähentääkö tivotsanibi mahdollisesti hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, minkä vuoksi hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on lisäksi syytä käyttää jotakin estemenetelmää.

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tivotsanibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Fotivda on vasta-aiheista raskauden aikana. Jos tivotsanibia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi tivotsanibihoitoa saadessaan, potilaalle on selitettävä mahdollinen sikiöön kohdistuva riski.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tivotsanibi ihmisen rintamaitoon, mutta se mahdollisuus on olemassa. Rintaruokittuihin imeväisiin kohdistuvan tivotsanibin välittämien haittavaikutusten riskin vuoksi naisten ei pidä imettää tivotsanibihoitoa saadessaan.

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeet osoittava, että tivotsanibihoito voi vaikuttaa miesten ja naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Fotivda-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on neuvottava olemaan varovaisia autoa ajaessaan tai koneita käyttäessään, jos he havaitsevat Fotivda-hoidon aikana voimattomuutta, uupumusta ja/tai heitehuimausta (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuustiedoista

Yhdistetyt tiedot 674 potilaasta, joilla oli edennyt munuaissolukarsinooma ja jotka jatkoivat tivotsanibihoidossa tivotsanibin ollessa heidän aloitushoitonsa tässä lääketutkimuksessa, on arvioitu tivotsanibin turvallisuuden ja siedettävyyden yleisarviossa. Yhdistetyt tiedot on saatu viidestä keskeisestä tutkimuksesta, joissa munuaissolukarsinoomaa hoidettiin monoterapialla.

Merkittävin vakava haittavaikutus on hypertensio.

Yleisimpiä haittavaikutuksia kaikissa vaikeusasteissa ovat hypertensio (47,6 %), dysfonia (26,9 %), uupumus (25,8 %) ja ripuli (25,5 %).

Viidessä keskeisessä tutkimuksessa, joissa munuaissolukarsinoomaa hoidettiin monoterapialla, tivotsanibihoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi kaikkiaan 20 potilaalla (3 %). Näistä

haittavaikutuksista yleisimmät olivat hypertensio (0,4 %), jatkuva vaikea hypertensio (0,3 %) tai akuutti sydäninfarkti (0,3 %). Yleisimmät tivotsanibiannoksen pienentämiseen / hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat hypertensio (4,7 %), ripuli (3,1 %), uupumus (1,8 %).

Tivotsanibia aloitushoitona saaneilla potilailla ilmeni kolme kuolemaan johtanutta haittavaikutusta, joista yksi oli hallitsematon hypertensio epäillyn yliannostuksen yhteydessä (ks. kohta 4.9) ja kaksi raportoitiin vain kuolemiksi.

#### Haittavaikutustaulukko

Potilailla esiintyneet haittavaikutukset yhdistettiin ja on lueteltu jäljessä MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen (SOC) ja yleisyyden mukaan. Nämä potilaat jatkoivat tivotsanibihoidossa sen ollessa heidän aloitushoitonsa viidessä tutkimuksessa, joissa munuaissolukarsinoomaa hoidettiin monoterapialla. Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa vakavimmasta lähtien.

**Taulukko 1: Haittavaikutustaulukko (esitetty käyttäen kaikkiin eri syihin liittyviä haittavaikutuksia)**

| Elinjärjestelmä               | Hyvin yleinen          | Yleinen                                                                                      | Melko harvinainen                                                            | Harvinainen                                                           | Tuntematon |
|-------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------|
| Infektiot                     |                        |                                                                                              | Sieni-infektio<br>Märkärakkulainen ihottuma                                  |                                                                       |            |
| Veri ja imukudos              |                        | Anemia                                                                                       | Trombosytopenia<br>Hemoglobiiniarvon nousu                                   |                                                                       |            |
| Umpieritys                    |                        | Hypotyreoosi                                                                                 | Hypertyreoosi<br>Struuma <sup>1</sup>                                        |                                                                       |            |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Ruokahalun väheneminen | Ruokahaluttomuus                                                                             |                                                                              |                                                                       |            |
| Psyykkiset häiriöt            |                        | Unettomuus                                                                                   |                                                                              |                                                                       |            |
| Hermosto                      | Päänsärky              | Perifeerinen neuropatia <sup>2</sup><br>Heitehuimaus<br>Dysgeusia <sup>3</sup>               | Ohimenevä aivoverenkierto-häiriö (TIA)<br>Muistin heikkeneminen <sup>4</sup> | Posteriorinen korjautuva enkefalopatia-oireyhtymä (PRES) <sup>5</sup> |            |
| Silmät                        |                        | Näön heikkeneminen <sup>6</sup>                                                              | Lisääntynyt kyynelnesteen erityys                                            |                                                                       |            |
| Kuulo ja tasapainoelin        |                        | Huimaus<br>Tinnitus                                                                          | Korvien tukkoisuus                                                           |                                                                       |            |
| Sydän                         |                        | Sydäninfarkti (akuutti) / iskemia <sup>7</sup><br>Angina pectoris<br>Takykardia <sup>8</sup> | Keuhkopöhö<br>Sepelvaltimotauti<br>QT-ajan piteneminen<br>EKG:ssa            |                                                                       |            |



| Elinjärjestelmä                                 | Hyvin yleinen                                                                             | Yleinen                                                                                                                                                                                                                                    | Melko harvinainen                                                     | Harvinainen | Tuntematon                                |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|
| Verisuonisto                                    | Hypertensio                                                                               | Verenvuoto <sup>9</sup><br>Valtimo-<br>tromboembolia <sup>10</sup><br>Laskimo-<br>tromboembolia <sup>11</sup><br>Pysyvä vaikea<br>hypertensio <sup>12</sup><br>Punoitus <sup>13</sup>                                                      |                                                                       |             | Aneurysmat ja<br>valtimon<br>dissekaatiot |
| Hengityselimet,<br>rintakehä ja<br>välrikarsina | Hengenahdistus <sup>14</sup><br>Dysfonia<br>Yskä                                          | Nenäverenvuoto<br>Rinorrea<br>Nenän tukkoisuus                                                                                                                                                                                             |                                                                       |             |                                           |
| Ruoansulatuselimistö                            | Vatsakipu <sup>15</sup><br>Pahoinvointi<br>Ripuli<br>Suutulehdus <sup>16</sup>            | Haimatulehdus <sup>17</sup><br>Dysfagia <sup>18</sup><br>Oksentelu<br>Ruokatorven<br>refluksitauti<br>Vatsan pingotus<br>Kielitulehdus <sup>19</sup><br>Ientulehdus <sup>20</sup><br>Dyspepsia<br>Ummetus<br>Suun kuivuminen<br>Ilmavaivat | Pohjukaissuoli-<br>haava                                              |             |                                           |
| Maksa ja sappi                                  |                                                                                           | ALAT-arvon<br>suureneminen /<br>ASAT-arvon<br>suureneminen <sup>21</sup><br><br>Gamma-<br>glutamyyli transferaasi-<br>arvon suureneminen<br><br>Veren alkalisen<br>fosfataasin arvon<br>suureneminen                                       |                                                                       |             |                                           |
| Iho ja ihonalainen<br>kudos                     | Palmaaris-<br>plantaarinen<br>erytrodysestesia /<br>käsi-<br>jalkaoireyhtymä<br>(PPE/HFS) | Ihon hilseily<br>Eryteema <sup>22</sup><br>Kutina <sup>23</sup><br>Alopesia<br>Ihottuma <sup>24</sup><br>Akne <sup>25</sup><br>Ihon kuivuminen                                                                                             | Urtikaria<br>Dermatiitti <sup>26</sup><br>Hyperhidroosi<br>Kseroderma |             |                                           |

| Elinjärjestelmä                               | Hyvin yleinen                                 | Yleinen                                                                                                          | Melko harvinainen  | Harvinainen | Tuntematon |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|------------|
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 | Selkäkipu                                     | Nivelkipu<br>Lihaskipu<br>Lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu                                               | Lihashyökkös       |             |            |
| Munuaiset ja virtsatiet                       |                                               | Proteinuria<br>Veren kreatiniiniarvon nouseminen                                                                 |                    |             |            |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kipu <sup>27</sup><br>Voimattomuus<br>Uupumus | Rintakipu <sup>28</sup><br>Vilunväristykset <sup>29</sup><br>Kuume<br>Periferaalinen ödeema                      | Limakalvo-tulehdus |             |            |
| Tutkimukset                                   | Painon lasku                                  | Amylaasiarvon suureneminen<br>Lipaasiarvon suureneminen<br>Veren kilpirauhasta stimuloivan hormonin suureneminen |                    |             |            |

Kliinisistä tutkimuksista peräisin olevat haittavaikutukset on esitetty käyttäen kaikkiin eri syihin liittyviä haittavaikutuksia.

Seuraavat termit on yhdistetty yhdeksi termiksi:

- 1 Struuma mukaan lukien struuma ja toksinen nodulaarinen struuma
- 2 Perifeerinen neuropatia (mukaan lukien hyperestesia, hypostesia, mononeuropatia, perifeerinen sensoraalinen neuropatia ja parestesia)
- 3 Dysgeusia mukaan lukien ageusia, dysgeusia ja hypogeusia
- 4 Muistin heikkeneminen mukaan lukien amnesia ja muistin heikkeneminen
- 5 Posteriorista korjautuvaa enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) ei havaittu potilailla, joita hoidettiin tivotsanibilla viidessä munuaissolukarsinoomaa koskeneessa monoterapiatutkimuksessa. AV-951-09-901-tutkimuksessa yhdellä potilaalla ilmeni asteen 4 PRES ja hypertensiota.
- 6 Näön heikkeneminen (mukaan lukien näöntarkkuuden heikkeneminen, näön hämärtyminen ja näkökyvyn heikkeneminen)
- 7 Sydäninfarkti (akuutti) / iskemia mukaan lukien akuutti sydäninfarkti, iskemia ja sydäninfarkti
- 8 Takykardia mukaan lukien sinustakykardia, supraventrikulaarinen takykardia, takykardia ja paroksysmaalinen takykardia
- 9 Verenvuodot mukaan lukien lisämunuaisverenvuoto, peräaukon verenvuoto, kohdunkaulan verenvuoto, pohjukaissuolihaavan verenvuoto, ienverenvuoto, hematomeesi, hemoptyyssi, verenvuotoinen anemia, verenvuotoinen erosiivinen gastriitti, verenvuotoinen aivohalvaus, suun verenvuoto, keuhkoverenvuoto ja hengitysteiden verenvuoto.
- 10 Valtimotromboembolia mukaan lukien akuutti sydäninfarkti, valtimotromboosi, lonkkavaltimon tukos, aivoverenkiertohäiriö, sydäninfarkti ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
- 11 Laskimotromboembolia mukaan lukien syvä laskimotulehdus, laskimoembolia ja keuhkoembolia
- 12 Pysyvä vaikea hypertensio mukaan lukien hypertensiivinen kriisi
- 13 Punoitus mukaan lukien punoitus ja kuumat aallot
- 14 Hengenahdistus mukaan lukien hengenahdistus ja rasituksessa ilmenevä hengenahdistus
- 15 Vatsakipu mukaan lukien vatsavaivat, vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja vatsanpeitteiden jäykkyys
- 16 Suutulehdus mukaan lukien suun vaivat, suusairaus ja suutulehdus
- 17 Haimatulehdus mukaan lukien haimatulehdus ja akuutti haimatulehdus
- 18 Suutulehdus mukaan lukien suun vaivat, suusairaus ja suutulehdus
- 18 Kielitulehdus mukaan lukien kielitulehdus ja kielikipu
- 20 Ientulehdus mukaan lukien ienverenvuoto, iensairaus, ienkipu ja ientulehdus
- 21 Alaniiniaminotransferaasi- (ALAT)-arvon suureneminen / aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvon suureneminen mukaan lukien ALAT-arvon suureneminen ja ASAT-arvon suureneminen
- 22 Eryteema mukaan lukien eryteema, yleistynyt eryteema ja palmaarinen eryteema
- 23 Kutina mukaan lukien yleistynyt kutina ja kutina
- 24 Ihottuma mukaan lukien ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma ja kutiava ihottuma
- 25 Akne mukaan lukien akne ja aknetyyppinen dermatiitti
- 26 Dermatiitti mukaan lukien dermatiitti ja rakkulainen dermatiitti

- 27 Rintakipu mukaan lukien rintakipu ja muu kuin sydänperäinen rintakipu  
28 Kipu mukaan lukien luustokipu, syöpäkipu, kylkikipu, nivuskipu, suukipu, kipu, raajakipu ja kasvainkipu  
29 Vilunväristykset mukaan lukien vilunväristykset ja hypotermia

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Hypertensio*

Hypertensiota raportoitiin haittavaikutuksena 47,6 %:lla tivotsanibia aloitushoitona saaneista potilaista, joista 23,0 %:lla hypertensio vaikeusaste on CTC-luokituksen mukaan  $\geq$  aste 3. Pysyvä vaikea hypertensio ("hypertensiivinen kriisi") ilmoitettiin haittavaikutuksena 1,0 %:lla, joista 0,9 %:lla CTC-aste oli 3 tai vaikeampi. Yksi potilas kuoli hallitsemattoman hypertensio vuoksi epäillyn yliannostuksen yhteydessä.

#### *Posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä*

Posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä vahvistettiin yhdellä potilaalla, jolla ei ollut munuaissolukarsinoomaa, noin 8 viikon tivotsanibihoidon jälkeen. Posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä on neurologinen sairaus, jonka oireita voivat olla päänsärky, kouristukset, letargia, sekavuus, sokeus ja muut näkö- ja neurologiset häiriöt. Lievää, kohtalaista tai vaikeaa hypertensiota voi esiintyä (ks. kohta 4.4).

#### *Laskimotromboembolia*

Viidessä keskeisessä tutkimuksessa, joissa munuaissolukarsinoomaa hoidettiin monoterapialla, tivotsanibia aloitushoitona saaneilla potilailla raportoitiin keuhkoembolia (0,7 %), jonka CTC-aste useimmilla oli  $\geq 3$  (ks. kohta 4.4). Myös syvä laskimotulehdus (CTC-aste  $\geq 3$ ) raportoitiin kahdella tivotsanibia aloitushoitona saaneella potilaalla (0,3 %) joista yhdellä potilaalla (0,1 %) se oli CTC-asteeltaan  $\geq 3$ .

#### *Valtimoiden tromboemboliset tapahtumat*

Valtimoiden tromboembolisia haittatapahtumia tivotsanibia aloitushoitona saaneilla potilailla olivat iskeeminen aivohalvaus (1,0 %), sydäninfarkti (0,7 %), ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (0,7 %) ja akuutti sydäninfarkti (0,4 %), joista useimpien vaikeusaste oli vähintään CTC-aste 3, sekä lonkkavaltimon tromboosi (0,1 %). Tivotsanibia aloitushoitona saaneilla ei esiintynyt haittatapahtumista johtuneita kuolemantapauksia, mutta yhdellä tivotsanibia toisen linjan hoitona saaneella potilaalla sydäninfarkti johti kuolemaan.

#### *Sydämen vajaatoiminta*

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyissä viidessä keskeisessä monoterapiatutkimuksessa kahdella tivotsanibia aloitushoitona saaneella potilaalla (0,3 %) raportoitiin keuhkoembolia. Molemmat tapahtumat olivat CTC-asteen 3 tapahtumia (ks. kohta 4.4).

#### *QT/QT-ajan piteneminen*

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin tivotsanibin turvallisuutta sydämelle, QT-ajan pitenemistä raportoitiin kahdella potilaalla (CTC-aste 2 ja aste 3); kumpaakaan näistä reaktiosta ei arvioitu vakavaksi (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.1).

#### *Kilpirauhasen vajaatoiminta*

Kilpirauhasen vajaatoiminta raportoitiin haittavaikutuksena 5,6 %:lla potilaista aloitushoidon aikana, ja kaikissa tapauksissa sen vaikeusaste oli CTC-aste 2 tai pienempi. Yhdellä potilaalla sen raportoitiin olevan vakava.

#### *Verenvuoto*

Keskeisissä monoterapiatutkimuksissa raportoitiin verenvuotoon liittyneitä haittavaikutuksia aloitushoidon aikana (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### 4.9 Yliannostus

Kaksi potilasta sai liian suuria tivotsanibiannoksia monoterapiatutkimusten aikana. Potilaalle, jolla oli aiemmin ollut hypertensiota, kehittyi pahentunut hallitsematon hypertensio, joka johti kuolemaan sen jälkeen, kun potilas oli ottanut 1340 mikrogramman tivotsanibiannoksen 3 kertaa yhden päivän aikana (yhteensä 4020 mikrogrammaa). Toisella potilaalla, joka otti 1340 mikrogramman tivotsanibiannoksen 2 kertaa yhden päivän aikana (yhteensä 2680 mikrogrammaa), ei ilmennyt mitään haittavaikutuksia.

Ennen tivotsanibihoitoa verenpaineen on oltava hyvin hallinnassa. Potilaita on tarkkailtava hypertension varalta hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Jos epäillään yliannostusta, tivotsanibihoito on lopetettava ja potilaan tilaa tarkkailtava hypertension varalta sekä hoidettava tarvittaessa tavanomaisella verenpainelääkityksellä. Tivotsanibin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa eikä vastalääkettä.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, proteiiniikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EK03

##### Vaikutusmekanismi

Tivotsanibi on kaikkien kolmen endoteelikasvutekijäreseptorin (VEGFR) voimakas ja selektiivinen estäjä. Sen on osoitettu estävän VEGF-tekijöiden indusoimia eri biokemiallisia ja biologisia vasteita *in vitro*, mukaan lukien VEGF-ligandin indusoiman VEGFR 1-, 2- ja 3-reseptorin fosforylaatiota ja ihmisen endoteelisolujen proliferaatiota. Seuraava erittäin voimakkaasti estetty kinaasi on c-kit, joka on 8-kertaisesti vähemmän herkkä tivotsanibin aiheuttamalle estolle verrattuna VEGFR 1-, 2- ja 3-reseptoreihin. VEGF on voimakas mitogeeninen tekijä, jolla on keskeinen rooli angiogeneesissä ja kasvainkudosten verisuonten läpäisevyydessä. Estämällä VEGF-tekijöiden indusoiman VEGFR-reseptorin aktivoitumisen, tivotsanibi estää angiogeneesiä ja verisuonten läpäisevyyttä kasvainkudoksissa, johtaen kasvainten kasvun estymiseen *in vivo*.

##### Kliininen teho ja turvallisuus

Tivotsanibin tehoa edenneen munuaissolukarsinooman hoidossa tutkittiin seuraavassa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa.

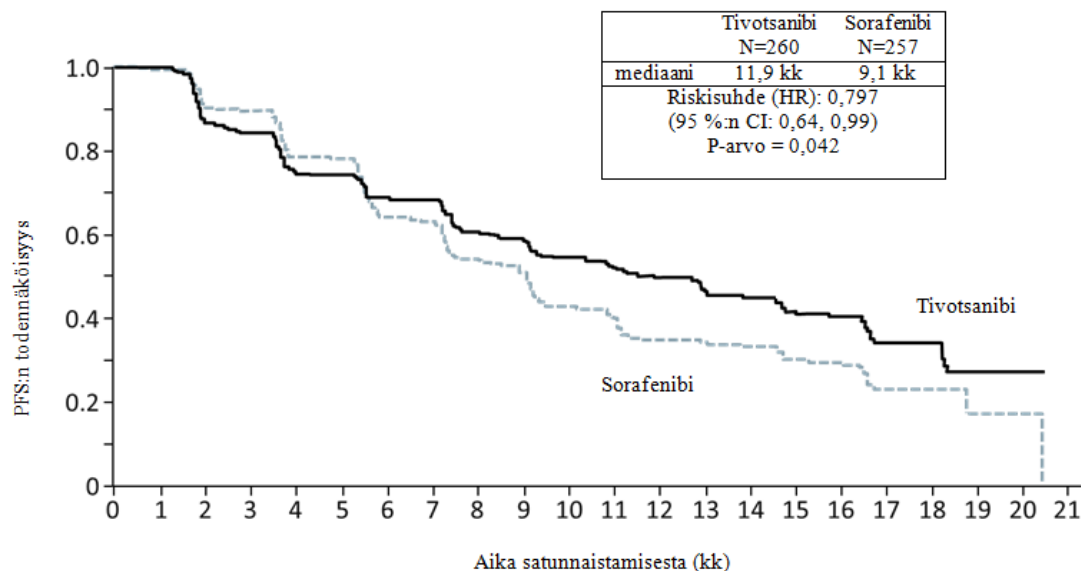
##### *Tutkimus AV-951-09-301*

Tämä kontrolloitu kliininen tutkimus oli faasin 3 avoin, kansainvälinen, satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa vertailtiin tivotsanibia ja sorafenibiä edennyttä munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla. Viisisataaseitsemäntoista (517) potilasta, joilla oli uusiutuva tai metastasoitunut munuaissolukarsinooma, jossa oli kirkassolukomponentti, satunnaistettiin (1:1) saamaan joko 1340 mikrogrammaa tivotsanibia kerran vuorokaudessa hoito-ohjelmassa, johon kuuluu 3 viikkoa hoitoa ja sen jälkeen 1 viikon hoitotauko (ohjelma 3/1) tai 400 mg sorafenibiä kahdesti vuorokaudessa. Tutkimukseen otettiin potilaita, joille oli kaikille aiemmin tehty nefrektomia, ja jotka eivät joko olleet saaneet mitään aiempaa hoitoa tai korkeintaan yhtä aiempaa systeemistä hoitoa metastaasien yhteydessä (immunoterapia/kemoterapia); aiempaa hoitoa VEGF:illä tai mekanismiin perustuvaa Target of Rapamycin (mTOR) -täsmähoitoa ei saanut olla anamneesissa. Sorafenibihoitoa saaneille sallittiin erillisen jatkotutkimuksen tutkimussuunnitelman mukaisesti siirtyminen tivotsanibihaaraan taudin edettyä Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) -kriteerien mukaisesti.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisestä vapaa elinaika (progression-free survival, PFS) sokkoutettua riippumatonta radiologista tarkastelua käyttäen; tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselinaika (overall survival, OS) ja objektiivisen hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus (objective response rate, ORR) riippumatonta radiologista tarkastelua käyttäen.

Intent-to-treat (ITT) -väestöön kuului 517 potilasta, joista 260 oli satunnaistettu saamaan tivotsanibia ja 257 saamaan sorafenibia. Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen liittyvät tiedot olivat yleisesti hyvin tasapainossa tivotsanibi- ja sorafenibihaarajien kesken eri ominaisuuksien suhteen: ikä (keski-ikä 58,2 vs. 58,4 vuotta), sukupuoli (miehiä 71,2 % vs. 73,5 %), rotu (valkoisia 95,8 % vs. 96,9 %), maantieteellinen alue (Keski-/Itä-Euroopasta 88,1 % vs. 88,7 %) ja metastasoituneen munuaissolukarsinooman aiempi hoito (hoitoa aiemmin saamattomat 69,6 % vs. 70,8 %). Potilaista 30 % oli saanut aiempaa hoitoa; näillä potilailla pääasiallinen hoito oli ollut interferoni alfa monoterapiana; tätä oli saanut tivotsanibihaarassa 75 potilasta ja sorafenibihaarassa 62 potilasta. Tivotsanibilla todettiin tilastollisesti merkitsevä muutos parempaan PSF:n (taudin etenemisestä vapaan elinaika) ja ORR:n (objektiivisen hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus) suhteen sorafenibiin verrattuna riippumatonta radiologista tarkastelua käyttäen (taulukko 2 ja kuva 1).

**Kuva 1: Taudin etenemisestä vapaan elinajan Kaplan-Meier-käyrä perustuen riippumattomaan radiologiseen tarkasteluun (ITT-väestö)**



**Taulukko 2: Tehon analyysi perustuen riippumattomaan radiologiseen tarkasteluun (ITT-väestö)**

|                                                                                                                                           | Tivotsanibi |                        | Sorafenibi |                        | Riskisuhde (HR)<br>(95 %-n CI)       | P-arvo (log rank -testi) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------|------------|------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| Taudin etenemisestä vapaa elinaika [mediaani, kuukautta (95 %-n CI)], ITT-väestö                                                          | N = 260     | 11,9<br>(9,3; 14,7)    | N = 257    | 9,1<br>(7,3; 9,5)      | 0,797<br>(0,639; 0,993) <sup>a</sup> | 0,042 <sup>b</sup>       |
| Objektiivisen hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus (95 %-n CI), ITT-väestö                                                             | N = 260     | 33,1 %<br>(27,4; 39,2) | N = 257    | 23,3 %<br>(18,3; 29,0) |                                      | 0,014 <sup>c</sup>       |
| Taudin etenemisestä vapaa elinaika, ei aiempaa hoitoa metastaattiseen munuaissolukarsinoomaan -alaryhmä [mediaani, kuukautta (95 %-n CI)] | N = 181     | 12,7<br>(9,1; 15,0)    | N = 181    | 9,1<br>(7,3; 10,8)     | 0,756<br>(0,580; 0,985) <sup>d</sup> | 0,037 <sup>e</sup>       |
| Taudin etenemisestä vapaa elinaika, yksi aiempi hoito metastaattiseen sairauteen -alaryhmä [mediaani, kuukautta (95 %-n CI)]              | N = 78      | 11,9<br>(8,0; 16,6)    | N = 76     | 9,1<br>(7,2; 11,1)     | 0,877<br>(0,587; 1,309) <sup>d</sup> | 0,520 <sup>e</sup>       |

<sup>a</sup> Riskisuhde: tivotsanibihaara vs. sorafenibihaara, perustuen ositettuun Coxin verrannollisten riskisuhteiden malliin. Ositustekijöitä ovat aiempien hoitojen lukumäärä (0 tai 1) ja hoidettujen metastaattisten kohtien/elinten lukumäärä (1 tai 2). Kun oletetaan, että riskisuhteet ovat verrannolliset, riskisuhde (HR) > 1 osoittaa riskisuhteen (HR) pienenemistä tivotsanibin eduksi;

<sup>b</sup> p-arvo perustuen ositettuun log-rank-testiin. Ositustekijöitä ovat aiempien hoitojen lukumäärä (0 tai 1) ja hoidettujen metastaattisten kohtien/elinten lukumäärä (1 tai ≥ 2);

<sup>c</sup> p-arvo perustuen osittuihin Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) -testeihin. Ositustekijöitä ovat aiempien hoitojen lukumäärä (0 tai 1) ja hoidettujen metastaattisten kohtien/elinten lukumäärä (1 tai ≥ 2);

<sup>d</sup> Riskisuhde: tivotsanibihaaran vs. sorafenibihaaran alaryhmäanalyysit, perustuen osittamattomaan Coxin verrannollisten riskisuhteiden malliin. Kun oletetaan, että riskisuhteet ovat verrannolliset, riskisuhde > 1 osoittaa riskisuhteen pienenemistä tivotsanibin eduksi;

<sup>e</sup> alaryhmäanalyysien p-arvo perustuen osittamattomaan log-rank-testiin.

Kokonaiselinaika (OS) oli tärkeä toissijainen päätetapahtuma pivotaalitutkimuksessa ja analyysiin sisältyi dataa kaikilta satunnaistetuilta potilailta, mukaan lukien potilaat, joilla sairaus eteni sorafenibihoidon aikana ja jotka siirtyivät saamaan tivotsanibia osana jatkotutkimusta. ITT-väestössä näiden kahden haaran välillä kokonaiselinaikan (OS) suhteen oli pieni lukumääräinen ero. Mediaani kokonaiselinaika oli 28,2 kuukautta (95 %-n CI 22,5; 33,0) tivotsanibihaarassa vs. 30,8 kuukautta (95 % CI 28,4; 33,3) sorafenibihaarassa (HR = 1,147, p = 0,276)

### *Iäkkäät*

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (AV-951-09-301), jossa tivotsanibia saaneista potilaista 25 % potilaista oli ≥ 65-vuotiaita, ei havaittu tehon suhteen yleisiä eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä (ks. kohta 4.2).

Keskeisissä munuaissolukarsinomatutkimuksissa jotkin haittavaikutukset esiintyivät yleisemmin iäkkäillä (ks. kohta 4.4).

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kardiologisessa turvallisuustutkimuksessa, johon osallistui 50 potilasta, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, ja jossa potilaat saivat 1340 mikrogramman tivotsanibiannoksen vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan, QTcF-arvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 21. antopäivänä oli 6,8 ms. QTcF-arvon suurin muutos lähtötilanteesta oli 9,3 ms (90 %-n CI: 5; 13,6), joka esiintyi 2,5 tuntia annon jälkeen 21 päivänä. Suuntauksen keskimuutos kaikkien mitattujen vuorokausien suhteen ja kaikkina ajankohtina oli 2,2 ms. Yhdelläkään tutkimushenkilöllä ei ilmennyt uutta

> 500 ms:n muutosta QTcF-arvossa; 2 potilaalla (4 %) oli > 480 ms:n QTcF-arvoja. Yhdellä tutkimushenkilöllä (2 %) QTcF-arvon muutos lähtötilanteesta oli > 60 ms ja 6 tutkimushenkilöllä (12 %) muutos lähtötilanteesta oli 30–60 ms (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Fotivda-valmisteen käytöstä edenneen munuaissolukarsinooman hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otetun tivotsanibin huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan noin 2-24 tunnin kuluttua annosta. 1340 mikrogramman kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen  $C_{max}$  oli 10,2–25,2 ng/ml kaikissa, terveillä tutkimushenkilöillä ja potilailla tehdyissä tutkimuksissa. Kerta-annoksen  $AUC_{0-inf}$  terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat 1340 mikrogramman tivotsanibiannoksen, oli 1 950–2 491 ng.hr/ml. Munuaissolukarsinoomapotilailla tehdyissä tutkimuksissa kerran vuorokaudessa 21 tai 28 vuorokauden ajan annetun 1340 mikrogramman tivotsanibiannoksen jälkeen  $C_{max}$  oli 67,5–94,3 ng/ml ja  $AUC_{0-24}$  oli 1 180–1,641 ng.hr/ml. Altistus on suhteessa annokseen vaihteluvälillä 890–1340 mikrogrammaa ja annosriippuvainen laajalla vaihteluvälillä, 450 mg – 1790 mikrogrammaa. Kumulaatio vakaassa tilassa on noin 6- tai 7-kertainen kerta-annoksilla havaittuun altistukseen verrattuna. Puhdistuma on samanlainen akuutin ja pitkäkestoisen annostuksen välillä eikä pitkäkestoinen annostus osoita aikariippuvaisia muutoksia farmakokinetiikassa.

Arvioitaessa tivotsanibin vaikutusta ruokaan terveillä tutkimushenkilöillä runsasrasvainen ateria alensi huippupitoisuuksia seerumissa ( $C_{max}$ ) 23,4 %:lla verrattuna tyhjään mahaan. Ruoalla ei ollut vaikutusta kokonaisaltistukseen (AUC). Näiden tietojen perusteella tivotsanibia voidaan antaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Proteiinin sitoutumistutkimuksissa *in vitro* on osoitettu, että tivotsanibi sitoutuu > 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Plasman proteiinien sitoutumisessa ei havaittu riippuvuutta pitoisuudesta vaihteluvälillä 0,1–5 µmol/l tivotsanibia. Ihmisen plasmassa pääasiallinen tivotsanibia sitova komponentti on albumiini. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, ettei tivotsanibi ole monia lääkeaineita ulos soluista pumppaavan P-glykoproteiinin substraatti eikä estäjä. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että tivotsanibi on suoliston BCRP:n estäjä.

### Biotransformaatio

Aineenvaihduntatutkimuksissa *in vitro* on osoitettu, että CYP3A4 ja CYP1A1 pystyvät metaboloimaan tivotsanibia. Muuttumaton tivotsanibi on molekyylin pääasiallinen verenkierrassa esiintyvä muoto, eikä seerumissa ole havaittu pääasiallisia metaboliitteja altistuksella, joka on suuruudeltaan vähintään 10 % radioaktiivisesta kokonaisaltistuksesta. Koska CYP1A1 ilmentyy pääasiassa maksan ulkopuolella olevissa kudoksissa, kuten esimerkiksi keuhkoissa ja ohutsuolessa, pidettiin epätodennäköisenä, että tämä isoformi osallistuisi laajasti maksan metaboliaan.

*In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että tivotsanibin metaboliitit voivat käydä läpi UGT-välitteisen biotransformaation UGT1A1-, UGT1A3-, UGT1A7-, UGT1A8-, UGT1A9- ja UGT1A10-reittien kautta. Tivotsanibin suora N-glukoronidaatio oli pienempi metaboliareitti *in vitro*.

### Eliminaatio

Kun tivotsanibia on annosteltu pitkäkestoisesti munuaissolukarsinoomapotilaille 21 vuorokauden ajan, jonka jälkeen 7 vuorokauden jakson aikana tivotsanibia ei ole annettu, tivotsanibi  $C_{min}$ -arvo on noin 16,0–30,9 ng/ml. Tutkimuksissa, joissa on arvioitu terminaalisen eliminaation vaihetta, tivotsanibin keskimääräinen  $t_{1/2}$  oli 4,5–5,1 vuorokautta. Suun kautta annetun [ $^{14}C$ ] tivotsanibi-kerta-annoksen jälkeen noin 79 %

radioaktiivisuudesta havaittiin ulosteissa ja noin 12 % havaittiin virtsassa metaboliitteina. Virtsassa ei havaittu muuttumatonta tivotsanibia, mikä osoittaa, ettei tivotsanibi poistu munuaisten kautta. [<sup>14</sup>C] tivotsanibi oli ulosteessa havaittu pääasiallinen lääkeaine [<sup>14</sup>C]:aa sisältäviä metaboliitteja löytyi ulosteesta enintään 10 % annoksesta.

### Erityisryhmät

#### Ikä, sukupuoli ja rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä, sukupuolella tai rodulla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta tivotsanibin farmakokinetiikkaan.

#### Maksan vajaatoiminta

Tulokset kerta-annostutkimuksesta, jossa tarkasteltiin tivotsanibin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittavat, että koko mittausjakson ajan tivotsanibi eliminoitui hitaammin potilailla, joilla oli kohtalainen (Child Pugh -luokka B) tai vaikea (Child Pugh -luokka C) maksan vajaatoiminta. Tivotsanibialtistus oli suurempi potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (keskimääräinen AUC<sub>0-∞</sub>, 4,0-kertainen) ja potilailla, jolla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (keskimääräinen AUC<sub>0-∞</sub>, 2,6-kertainen). Altistuksessa ei havaittu merkittävää nousua lievää (Child Pugh -luokka A) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (keskimääräinen AUC<sub>0-∞</sub>, 1,2-kertainen). Tivotsanibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, ja annos on pienennettävä yhteen 1340 mikrogramman kapseliin, joka otetaan joka toinen päivä. Tivotsanibia ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.4).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Tivotsanibia tutkittiin kliinisissä tutkimuksissa munuaissolukarsinoomapotilailla, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli ≤ 2-kertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna, mukaan lukien potilaat, joille oli saatettu aiemmin tehdä nefrektomia. Vaikka vielä vaikeamman munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta tivotsanibin poistumiseen elimistöstä ei tunneta, eräässä kliinisessä tutkimuksessa todettiin, että muuttumatonta tivotsanibia ei erity virtsaan, mikä osoittaa, ettei tivotsanibi poistu munuaisten kautta. Tivotsanibialtistuksen populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Tivotsanibin käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain vähän kokemusta ja varovaisuutta on syytä noudattaa.

#### CY- ja UGT-entsyymejä koskevat in vitro -tutkimukset

Tivotsanibilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että se ei ole CYP-entsyymin induktori. Ihmisen maksan mikrosomeissa ja hepatosyyteissä tehdyt *in vitro* -tutkimukset, joissa arvioitiin CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2A6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien aktiivisuutta, viittaavat siihen, että tivotsanibi on heikko CYP2B6:n ja CYP2C8:n estäjä. *In vitro* IC<sub>50</sub>- ja *in vivo* sitoutumattoman C<sub>max</sub>-arvon perusteella tivotsanibilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellistä yhteisvaikutusta näiden entsyymireittien kautta metaboloituvien vaikuttavien aineiden kanssa.

*In vitro* tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että tivotsanibi ei ole UGT:n (UDP-glukuronosyylitransferaasin) aineenvaihdunnan estäjä ja että kliinisesti merkittävät lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä käytettäessä näiden reittien kautta metaboloituvia lääkevalmisteita.

#### Kuljettajan tutkimukset in vitro

*In vitro* -tutkimuksissa on todettu, että tivotsanibi ei ole MDR1- (P-gp), OCT1-, OATP1B1-, OATP1B3- ja BSEP-kuljettajaproteiinien substraatti eikä estäjä. Lisäksi tivotsanibi ei *in vitro* -tutkimuksissa estänyt OAT1-, OAT3-, OCT2-, MATE1- ja MATE2-K-kuljettajaproteiineja eikä ollut MRP2- ja BCRP- kuljettajaproteiinien substraatti.

*In vitro* tivotsanibi estää BCRP-kuljettajaproteiinia pitoisuuksilla, jotka todennäköisesti rajoittavat suoliston BCRP:n aktiivisuuden vaikutusta *in vivo*.



### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavassa esitellään haittavaikutukset, joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita on havaittu hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta saaneilla koe-eläimillä, minkä vuoksi haittavaikutuksilla on mahdollisesti merkitystä kliinisessä käytössä.

Rotilla tehdyssä toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksessa havaittiin poikkeavuuksia kasvavissa etuhampaissa (ohuet hauraat hampaat, hampaiden menetys, virhepurennat) annoksilla, jotka olivat noin 2 kertaa suurempia kuin laskettu ihmisen vastaava annos, ja kasvulevyn hypertrofiaa annoksilla, jotka olivat noin 0,7 kertaa suurempia kuin laskettu ihmisen vastaava annos. Cynomolgus-apinoilla tivotsanibin osoitettiin aiheuttavan kasvulevyjen hypertrofiaa, toimivien keltarauhashen puuttumista ja kypsyvien munarakkulojen puuttumista annostasoilla, joiden tuottamat altistukset vastasivat suositeltujen kliinisten annosten käytön yhteydessä havaittuja altistuksia.

#### Lisääntyminen, mutageneesi, hedelmällisyyden heikkeneminen

Tivotsanibi saattaa heikentää ihmisen hedelmällisyyttä. Ei-kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin pariutumisen ja hedelmällisyyden muuttujia urosrotilla, ihmiselle suositeltua kliinistä annosta > 2 kertaa suuremmat annokset aiheuttivat lisäkivesten ja kivesten painon nousua, mikä yhdistetään hedelmättömyyteen. Kivesten painon nousua havaittiin annoksella, joka oli 7-kertainen suositeltuun kliiniseen annokseen verrattuna. Naarasrotilla havaittiin elinkelvottomien sikiöiden lisääntymistä annoksella, joka oli 0,7-kertainen suositeltuun kliiniseen annokseen verrattuna, ja annokset, jotka olivat  $\geq$  2-kertaisia suositeltuun kliiniseen annokseen verrattuna, aiheuttivat hedelmättömyyttä.

Tivotsanibin osoitettiin olevan teratogeeninen, alkiotoksinen ja sikiötoksinen tiineillä rotilla annostasoilla, jotka olivat 5 kertaa pienempiä kuin suositeltu kliininen annos (60 kg painavalla ihmisellä). Tiineillä kaneilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia emojen terveyteen tai alkioiden tai sikiöiden kehitykseen annoksilla, jotka olivat noin 0,6-kertaisia verrattuna suositellun annoksen altistukseen.

#### Karsinogeneesi

Tivotsanibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Fotivda 890 mikrogrammaa kapselit, kovat

#### *Kapselin sisältö*

Mannitoli

Magnesiumstearaatti

#### *Kapselin kuori*

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Indigokarmiini (E132)

Keltainen rautaoksidi (E172)

#### *Painoväri (keltainen)*

Shellakka

Propyleeniglykoli

Vahva ammoniakkiliuos

Titaanidioksidi (E171)

Tartratsiinialumiinilakka (E102)

*Painoväri (sininen)*  
Shellakka  
Propyleeniglykoli  
Vahva ammoniakkiliuos  
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)

Fotivda 1340 mikrogrammaa kapselit, kovat

*Kapselin sisältö*  
Mannitoli  
Magnesiumstearaatti

*Kapselin kuori*  
Liivate  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

*Painoväri (sininen)*  
Shellakka  
Propyleeniglykoli  
Vahva ammoniakkiliuos  
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

## **6.3 Kestoaika**

5 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Pidä purkki tiukasti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Valkoinen HDPE-purkki, jossa on turvasuljin, ja joka sisältää 21 kovaa kapselia.  
Kussakin pakkauksessa on 1 purkki.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Fotivda 890 mikrogrammaa kapseli, kova  
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 mikrogrammaa kapseli, kova  
EU/1/17/1215/002

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24/08/2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15/07/2022

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

#### **MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Fotivda 890 mikrogrammaa kovat kapselit  
tivotsanibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää tivotsanibihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 890 mikrogrammaa tivotsanibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää tartratsiinia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

21 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYIVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä purkki tiukasti suljettuna. Herkkä kosteudelle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1215/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Fotivda 890 mikrogrammaa

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Fotivda 890 mikrogrammaa kovat kapselit  
tivotsanibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää tivotsanibihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 890 mikrogrammaa tivotsanibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää tartratsiinia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

21 kovaa kapselia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.

**6. ERITYIVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä purkki tiukasti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

|                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE</b> |
|------------------------------------------------|

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

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)</b> |
|----------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>13. ERÄNUMERO</b> |
|----------------------|

Lot

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU</b> |
|------------------------------------------|

|                         |
|-------------------------|
| <b>15. KÄYTTÖOHJEET</b> |
|-------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA</b> |
|---------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Fotivda 1340 mikrogrammaa kovat kapselit  
tivotsanibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää tivotsanibihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 1340 mikrogrammaa tivotsanibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

21 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYIVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä purkki tiukasti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1215/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Fotivda 1340 mikrogrammaa

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Fotivda 1340 mikrogrammaa kovat kapselit  
tivotsanibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää tivotsanibihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 1340 mikrogrammaa tivotsanibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

21 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.

**6. ERITYIVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä purkki tiukasti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

|                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE</b> |
|------------------------------------------------|

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

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)</b> |
|----------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>13. ERÄNUMERO</b> |
|----------------------|

Lot

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU</b> |
|------------------------------------------|

|                         |
|-------------------------|
| <b>15. KÄYTTÖOHJEET</b> |
|-------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA</b> |
|---------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Fotivda 890 mikrogrammaa kapselit, kovat**  
**Fotivda 1340 mikrogrammaa kapselit, kovat**  
tivotsanibi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Fotivda on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Fotivdaa
3. Miten Fotivdaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Fotivdan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Fotivda on ja mihin sitä käytetään**

Fotivdan vaikuttava aine on tivotsanibi, joka on proteiinikinaasin estäjä. Tivotsanibi vähentää verenvirtausta syöpäkasvaimessa hidastaen syöpäsolujen kasvua ja leviämistä. Se vaikuttaa estämällä verisuonten endoteelikasvutekijä (VEGF) -nimisen proteiinin toiminnan. VEGF-tekijän toiminnan estäminen ehkäisee uusien verisuonten muodostumista.

Fotivdaa käytetään edenneen munuaissyövän hoitoon. Sitä käytetään silloin, kun muita hoitoja, kuten esimerkiksi interferoni alfaa tai interleukiini-2:ta, ei ole vielä käytetty tai ne eivät ole auttaneet pysäyttämään syöpää.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Fotivdaa**

Älä ota Fotivdaa:

- jos olet allerginen tivotsanibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (luelteltu kohdassa 6)
- jos käytät mäkikuismaa (tunnetaan myös nimellä *Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoidossa).

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Fotivdaa:

- jos sinulla on **korkea verenpaine**.  
Fotivda voi nostaa verenpainetta. Lääkäri tarkistaa verenpaineesi säännöllisesti ja, jos se on liian korkea, voi joko antaa sinulle lääkettä sen alentamiseen tai pienentää Fotivda-annostasi. Jos verenpaine kuitenkin pysyy liian korkealla, lääkäri saattaa päättää keskeyttää tai lopettaa Fotivda-hoidon. Jos käytät jo jotakin verenpaineläkettä ja lääkäri päättää pienentää Fotivda-annostasi tai keskeyttää tai lopettaa hoidon, verenpaineesi tarkastetaan silti säännöllisesti.

- jos sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeäminen.
- jos sinulla on ollut **veritulppia**.  
Fotivda-hoito saattaa lisätä veritulppien (verisuonitukosten) muodostumisen riskiä verisuonissasi. Nämä tukokset voivat irrota paikaltaan ja kulkeutua verenkierron toiseen verisuoneen.  
Kerro lääkärille, jos sinulla on joskus ollut jokin seuraavista:
  - veritulppa keuhkoissa (johon liittyi yskää, rintakipua, äkillistä hengenahdistusta tai veriysköksiä),
  - veritulppa käsivarsissa tai jaloissa, silmässä tai aivoissa (johon liittyi kipua tai turvotusta käsissä tai jaloissa, näön heikentyminen tai mielen tilan muutoksia)
  - aivohalvaus tai sen kaltaisia oireita ja löydöksiä (ohimenevä aivoverenkiertohäiriö)
  - sydänkohtaus
  - korkea verenpaine
  - diabetes
  - suuri leikkaus
  - useita vammoja, kuten esimerkiksi katkenneita luita ja sisäelinvaurioita
  - pitkittynyt liikkumattomuus
  - sydänkohtaus, joka voi aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
  - hengitysvaikeudet, ihon, sormenpäiden tai huulten sinertävä väri, levottomuus, ahdistuneisuus, sekavuus, muuttunut tajunnan taso tai tietoisuus, nopea pinnallinen hengitys, sydämentykytys tai liikkahikoilu.
- jos sinulla on tai on ollut jokin näistä oireista tai jos saat hoitoa **sydämen vajaatoimintaan**.
  - hengenahdistus (vaikeutunut hengitys) rasituksessa tai makuulla
  - heikkouden tunne, väsymys
  - jalkojen, nilkkojen ja jalkaterien turvotus (edeema)
  - kunnan heikkeneminen
  - sitkeä yskä tai hengityksen vinkuna, valkoiset tai vaaleanpunaiset limayskökset, joissa veritäpliä
 Lääkkeen käytön aikana sinua tarkkaillaan sydämen vajaatoiminnan löydösten ja oireiden varalta. Lääkäri voi tarvittaessa pienentää Fotivda-annostasi tai keskeyttää tai lopettaa tämän hoidon.
- jos saat tai olet saanut hoitoa **sydämen epänormaalien rytmien tai rytmihäiriöiden (arytmian)** vuoksi.  
Lääkäri tarkkailee Fotivdan vaikutusta sydämeesi rekisteröimällä sydämesi sähköistä toimintaa (EKG) tai mittaamalla veresi kalsium-, magnesium- ja kaliumpitoisuutta hoidon aikana.
- jos sinulla on **maksan toimintahäiriöitä**.  
Lääkäri tutkii maksasi toiminnan ennen Fotivda-hoitoa ennen ja säännöllisesti hoidon aikana (esim. verikokein) ja tarvittaessa määrää sinut ottamaan Fotivdaa harvemmin.
- jos sinulla on **kilpirauhasen toimintahäiriöitä** tai jos **käytät kilpirauhasen sairauden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä**.  
Fotivda-hoito voi heikentää kilpirauhasen toimintaa. Lääkäri tarkastaa ennen Fotivda-hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana kilpirauhasen toiminnan (esim. verikokein).

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa Fotivda-hoidon aikana:

- jos sinulla esiintyy **hengästymistä tai nilkkojen turvotusta**.  
Kerro näistä lääkärille heti, sillä ne voivat olla sydämen vajaatoiminnan oireita. Lääkäri tutkii sinut ja oireiden vakavuudesta riippuen voi pienentää Fotivda-annostasi tai keskeyttää tai lopettaa Fotivda-hoidon.

- jos sinulla on **verenvuotoa**.  
Fotivda-hoito saattaa lisätä verenvuotoriskiä. Jos sinulle ilmaantuu verenvuotoon liittyviä oireita (kivulias, turvonnut vatsa, verioksennukset, veren yskiminen, mustat ulosteet, verivirtsaisuus, päänsärkyä tai mielialan muutoksia), kerro niistä heti lääkärille. Fotivda-hoito on ehkä tilapäisesti lopetettava.
- jos laboratoriotuloksista ilmenee, että **virtsassasi on valkuaisaineita**.  
Lääkäri tutkii nämä arvot hoidon alussa ja aikana. Tuloksista riippuen lääkäri saattaa pienentää Fotivda-annostasi tai keskeyttää tai lopettaa tämän hoidon.
- jos sinulla on aivosairaus nimeltä **posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä**.  
Kerro lääkärille heti, jos sinulla ilmenee seuraavia tai niiden kaltaisia oireita: päänsärky, kouristuskohotukset, voimattomuus, sekavuus, sokeus tai muita näköaistiin liittyviä tai neurologisia häiriöitä, kuten esimerkiksi jalan tai käden heikkous. Jos sinulla todetaan posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä, lääkäri lopettaa Fotivda-hoitosi.
- jos **kämmmentesi ja jalkapohjiesi iho** muuttuu kuivaksi, halkeilevaksi, hilseileväksi tai kesiväksi tai pisteleä ja kihelmöi.  
Nämä saattavat olla käsi-jalka-oireyhtymä nimisen taudin oireita. Lääkäri hoitaa niitä ja oireyhtymän vaikeusasteesta riippuen saattaa pienentää Fotivda-annostasi tai keskeyttää tai lopettaa tämän hoidon.
- jos sinulla on **maha-suolikanavan perforaation tai fistelin** muodostumisen oireita (reiän muodostuminen vatsaan tai suolistoon tai epänormaalin tiehyen muodostuminen suoliston eri osien välille), esimerkiksi voimakas vatsakipu, vilunväreet, kuume, pahoinvointi, oksentelu tai kivulias tukos suolessa, ripuli tai peräsuolen verenvuoto.  
Lääkäri tarkkailee säännöllisesti näitä oireita Fotivda-hoidon aikana.
- jos olet menossa **leikkaukseen tai johonkin muuhun kirurgiseen toimenpiteeseen**.  
jos sinulle tehdään jokin kirurginen toimenpide tai leikkaus, lääkäri saattaa suositella, että Fotivda-hoito pitäisi tilapäisesti lopettaa, sillä hoito saattaa vaikuttaa haavan paranemiseen.

### Lapset ja nuoret

**Älä** anna Fotivdaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille. Tätä lääkettä ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla.

### Muut lääkevalmisteet ja Fotivda

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita olet hankkinut ilman reseptiä.

Fotivdan vaikutus saattaa heikentyä, kun sitä käytetään yhdessä joidenkin muiden lääkkeiden kanssa. Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. Lääkäri saattaa päättää muuttaa lääkitystäsi:

- deksametasoni (kortikosteroidi, jota käytetään tulehdusten vähentämiseen ja immuunijärjestelmän sairauksien hoitoon)
- rosuvastatiini (lääke, jota käytetään veren kolesterolipitoisuuden alentamiseksi)
- fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini (epilepsian hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- nafsilliini, rifampisiini, rifabutiini, rifapentiini (antibiootteja)
- mäkikuisma (tunnetaan myös nimellä *Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon), sillä tätä rohdosvalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti Fotivdan kanssa.

### Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- **Jos olet raskaana, älä ota Fotivdaa.** Kerro asiasta lääkärille, joka keskustelee kanssasi siitä, mitä riskejä Fotivdan ottaminen sisältää sinulle ja lapsellesi.

- Sekä sinun että kumppanisi on **käytettävä luotettavaa ehkäisyä**. Jos sinä tai kumppanisi käytätte hormonaalisia raskaudenehkäisymenetelmiä (ehkäisytabletti, kierukka tai laastaria), sinun **on lisäksi käytettävä jotakin estemenetelmää** koko hoidon ajan ja vielä kuukauden verran hoidon päättymisen jälkeen.
- **Älä imetä Fotivda-hoidon aikana**, koska ei tiedetä, kulkeutuuko Fotivdan vaikuttava aine rintamaitoon. Jos jo imetät, keskustele lääkärin kanssa.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet lapsen hankkimista, sillä Fotivda saattaa vaikuttaa naisten ja miesten **hedelmällisyyteen**.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Fotivdalla voi olla haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita. Vältä ajamista ja koneiden käyttöä, jos tunnet olosi heikoksi, voimattomaksi, väsyneeksi tai jos sinua huimaa. Ks. myöskin kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

### Fotivda sisältää tartratsiinia (E102)

Fotivda 890 mikrogrammaa -kapselissa käytetty painoväri sisältää tartratsiinia (E102), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

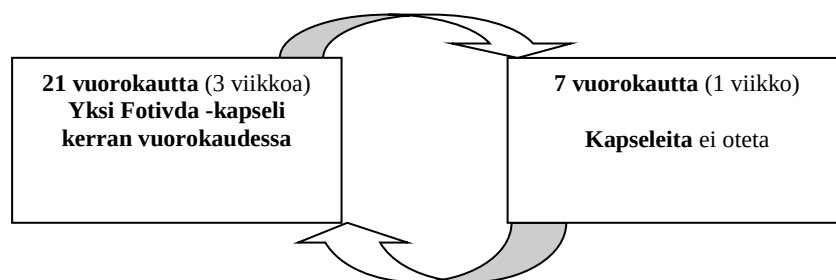
## 3. Miten Fotivdaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### Suosittelun annos

Suosittelun annos on yksi Fotivda 1340 mikrogrammaa -kapseli, joka otetaan kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden (3 viikon) ajan, minkä jälkeen seuraa 7 vuorokauden (1 viikon) jakso, jona aikana kapseleita ei oteta.

Tämä ohjelma toistetaan 4 viikon sykleissä.



Lääkäri tutkii voitisi säännöllisesti. Tavallisesti Fotivdan ottamista jatketaan niin kauan kuin lääke tehoaa ja sinulla ei esiinny kohtuuttomia haittavaikutuksia.

### Pienennetty annos

Jos sinulla ilmenee vaikeita haittavaikutuksia, lääkäri saattaa päättää keskeyttää Fotivda-hoidon ja/tai pienentää sen annosta seuraavasti:

Yksi Fotivda 890 mikrogrammaa -kapseli otetaan kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden (3 viikon) ajan, minkä jälkeen seuraa 7 vuorokauden (1 viikon) jakso, jolloin kapseleita ei oteta.

Tämä ohjelma toistetaan 4 viikon sykleissä.

### Maksasairaudet

Jos sinulla on **maksasairauksia**, lääkäri saattaa vähentää lääkkeen ottokertoja siten, että otat lääkkeen vain joka toinen päivä (esim. yksi 1340 mikrogramman kapseli joka toinen vuorokausi).

### **Fotivda ruoan ja juoman kanssa**

Fotivda on otettava veden kera, ja se voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään vatsaan. Niele kapseli kokonaisuena. Älä pureskele tai imeskele kapselia äläkä avaa sitä ennen nielemistä.

### **Jos otat enemmän Fotivdaa kuin sinun pitäisi**

Kerro lääkärille välittömästi, jos olet ottanut enemmän kuin sinulle määrätyn annoksen eli 1 kapseli/vuorokausi.

Jos otat Fotivdaa liian paljon, haittavaikutuksista tulee todennäköisimmin tavallista voimakkaampia, varsinkin verenpaineesta. Hakeudu **lääkärinhoitoon välittömästi**, jos sinulla ilmenee sekavuutta, mielialan vaihteluita tai päänsärkyä. Nämä ovat korkean verenpaineen oireita.

### **Jos unohdat ottaa Fotivdaa**

Jos olet unohtanut ottaa kapselin, **älä** ota toista kapselia. Ota seuraava annos normaaliin aikaan.

**Älä ota** kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kapselin.

Jos oksennat Fotivdan ottamisen jälkeen, **älä** ota korvaavaa kapselia. Jatka hoitoa ottamalla seuraava annos normaaliin aikaan.

### **Jos lopetat Fotivdan oton**

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista ellei lääkäri kehota sinua niin tekemään. Jos lopetat kapselien ottamisen, sairautesi voi tulla pahemmaksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Vaikeat haittavaikutukset**

**Korkea verenpaine** on vakavin ja hyvin yleinen haittavaikutus (ks. myös kohta 2 “*Varoitukset ja varotoimet*”).

**Kerro lääkärille välittömästi**, jos epäilet, että sinulla on **korkea verenpaine**. Oireita ovat mm. voimakkaat päänsäryt, näön hämärtyminen, hengästyminen ja mielentilan muutokset kuten ahdistuneisuus, sekavuus tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen.

Lääkäri tarkistaa verenpaineesi säännöllisesti Fotivda-hoidon aikana. Jos sinulla ilmenee korkeaa verenpainetta, lääkäri saattaa määrätä lääkkeen sen hoitamiseen, pienentää Fotivda-annostasi tai lopettaa Fotivda-hoidon.

### **Muut haittavaikutukset**

**Hyvin yleinen** (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- puhumisen vaikeus
- ripuli
- ruokahaluttomuus, painon lasku
- päänsärky
- hengitysvaikeudet, hengästyneisyys rasituksen aikana, yskiminen
- väsymys, epätavallinen heikkous, kipu (mukaan lukien kipu suussa, luustossa, raajoissa, kyljessä, nivusissa, kasvaimessa)
- suun tulehdus, lievä kipu tai epämiellyttävä tunne suussa, pahoinvointi, kipu, epämukava ja puristava tunne mahassa

- käsi-jalkaoireyhtymä, johon liittyvät ihon punoitus, turvotus, puutuneisuus sekä kämmenien ja jalkapohjien ihon kesiminen
- selkäkipu
- väsymys ja energian puute.

**Yleinen** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka voi ilmetä mm. seuraavina oireina: väsymys, horrostila, lihasheikkous, hidas sydämen syke, painon nousu
- unettomuus
- hermovauriot, mukaan lukien tunnottomuus, kihelmöinti, herkkä iho tai käsivarsien ja jalkojen puutuneisuus ja heikkous
- näköongelmat, mukaan lukien sumentunut näkö
- nopea sydämen syke, puristava tunne rinnassa, sydänkohtaus/vähentynyt verenvirtaus sydämeen, veritulppa valtimossa (verisuonessa)
- keuhkoveritulppa, jonka oireita ovat yskä, rintakipu, äkillinen hengenahdistus tai veren yskiminen
- veritulppa syvässä laskimossa, kuten esimerkiksi jalassa
- hyvin korkea, aivohalvaukseen johtava verenpaine, punoittava iho
- nenäverenvuoto, tukkeutunut nenä
- ilmavaivat, närästys, vaikea ja kivulias nieleminen, kipeä kurkku, vatsan turvotus, turvonnut ja kipeä kieli, tulehtuneet, kipeät tai vertavuotavat ikenet
- makuaistin muutokset tai katoaminen
- heitehuimaus, korvien soiminen, heitehuimaus ja tunne, että ympäristö kieppuu silmissä (kiertohuimaus)
- verenvuoto esim. seuraavista: aivot, suu, ikenet, keuhkot, vatsa, suolen haavaumat, naisen sukupuolielimet, peräaukko, lisämunuainen
- veriyskökset, veren oksentaminen
- liiallisesta verenvuodosta johtuva kalpeus ja väsymys
- oksentelu, ruoansulatushäiriöt, ummetus, suun kuivuminen
- kutiseva iho, ihottuma, vartalon kutina, ihon kesiminen, kuiva iho, hiustenlähtö, ihon punoitus (myös käsien ja vartalon punoitus), akne
- kuume, rintakipu, jalkaterien ja jalkojen turvotus, vilunväreet ja alhainen ruumiinlämpötila
- nivelkipu, lihaskipu
- proteiinin (valkuaisaineiden) määrän lisääntyminen virtsassa
- maksan, haiman, munuaisten ja kilpirauhasen poikkeavat veriarvot
- voimakasta vatsakipua aiheuttava haimatulehdus; kipu voi tuntua myös selässä.

**Melko harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- märkää erittävät ihottumat; sieni-infektiot
- mustelmien herkkä ilmaantuminen, verenvuoto ihon sisään
- kilpirauhasen liikatoiminta (joka voi aiheuttaa esim. seuraavanlaisia oireita: lisääntynyt ruokahalu, painon lasku, lämmön sietokyvyttömyys, lisääntynyt hikoilu, vapina, nopea sydämen syke), suurentunut kilpirauhanen
- veren punasolujen määrän lisääntyminen
- muistin menetys
- tilapäisesti heikentynyt verenvirtaus aivoihin
- vetistävät silmät, näköongelmat, mukaan lukien sumentunut näkö
- lukkiutuneet korvat
- sydämen verisuonten läpi kulkevan verenvirtauksen puute
- mahahaava ohutsuolessa
- punainen, turvonnut ja kipeä iho, rakkuloiva iho, liikahikoilu, nokkosrokko
- lihasheikkous
- limakalvojen turvotus ja punoitus
- epänormaalit EKG-tulokset, nopea ja/tai epäsäännöllinen sydämen syke

- sydämen vajaatoiminta, jonka oireisiin kuuluvat mm. hengenahdistus ja nilkkojen turvotus; nesteen kertymisestä johtuva keuhkojen turvotus.

**Harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)

- posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä (PRES). Oireita ovat mm. päänsärky, kouristuskohotukset, voimattomuus, sekavuus, sokeus ja muut näköaistin ja neurologiset häiriöt.

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeäminen (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Fotivdan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä purkki tiukasti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Fotivda sisältää**

#### Fotivda 890 mikrogrammaa kapselit, kovat

Vaikuttava aine on tivotsanibi. Yksi kapseli sisältää tivotsanibihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 890 mikrogrammaa tivotsanibia.

Muut aineet ovat:

- *Kapselin sisältö:* mannitoli, magnesiumstearaatti.
- *Kapselin kuori:* liivate, titaanidioksidi (E171), indigokarmiini (E132), keltainen rautaoksidi (E172).
- *Painoväri, keltainen:* shellakka, propyleeniglykoli, vahva ammoniakkiliuos, titaanidioksidi (E171), tartratsiini-alumiinilakka (E102) (ks. kohta 2, ”Fotivda sisältää tartratsiinia (E102)”).
- *Painoväri, sininen:* shellakka, propyleeniglykoli, vahva ammoniakkiliuos, indigokarmiini-alumiinilakka (E132).

#### Fotivda 1340 mikrogrammaa kapselit, kovat

Vaikuttava aine on tivotsanibi. Yksi kapseli sisältää tivotsanibihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 1340 mikrogrammaa tivotsanibia.

Muut aineet ovat:

- *Kapselin sisältö:* mannitoli, magnesiumstearaatti.
- *Kapselin kuori:* liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172).
- *Painoväri, sininen:* shellakka, propyleeniglykoli, vahva ammoniakkiliuos, indigokarmiini-alumiinilakka (E132).

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Fotivda 890 mikrogrammaa kova kapseli, jossa on tummansininen läpinäkymätön kansiosa ja kirkkaankeltainen läpinäkymätön pohjaosa. Kapselin kansiosaan on painettu keltaisella ”TIVZ” ja pohjaosaan tummansinisellä ”LD”.

Fotivda 1340 mikrogrammaa kova kapseli, jossa on kirkkaankeltainen läpinäkymätön kansiosa ja kirkkaankeltainen läpinäkymätön pohjaosa. Kapselin kansiosaan on painettu tummansinisellä ”TIVZ” ja pohjaosaan tummansinisellä ”SD”.

Fotivda 890 mikrogrammaa ja Fotivda 1340 mikrogrammaa ovat saatavissa 21 kapselin pakkauksina HDPE-purkeissa, jotka on varustettu turvasulkimella.

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja****Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.