

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fotivda 890 microgramas cápsulas
Fotivda 1340 microgramas cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fotivda 890 microgramas cápsulas

Cada cápsula contém cloridrato de tivozanib, mono-hidratado equivalente a 890 microgramas de tivozanib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula dura contém vestígios de tartrazina (E102) (8-12% da composição de tinta de impressão amarela) (ver secção 4.4)

Fotivda 1340 microgramas cápsulas

Cada cápsula contém cloridrato de tivozanib, mono-hidratado equivalente a 1340 microgramas de tivozanib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Fotivda 890 microgramas cápsulas

Cápsula com cabeça opaca azul escura e corpo opaco amarelo brilhante, com a impressão “TIVZ” a tinta amarela na cabeça e com “LD” a tinta azul escura no corpo.

Fotivda 1340 microgramas cápsulas

Cápsula com cabeça opaca amarelo brilhante e corpo opaco amarelo brilhante, com a impressão “TIVZ” a tinta azul escura na cabeça e com “SD” a tinta azul escura no corpo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fotivda é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado e para doentes adultos que nunca receberam inibidores do VEGFR nem da via mTOR após a progressão da doença depois de um tratamento prévio com terapêutica de citocinas para CCR avançado.

4.2 Posologia e modo de administração

O Fotivda deve ser supervisionado por um médico com experiência no uso de terapêuticas anticancerígenas.

Posologia

A dose recomendada de tivozanib é de 1340 microgramas uma vez por dia durante 21 dias, seguida de um período de repouso de 7 dias para incluir um ciclo de tratamento completo de 4 semanas.

Este esquema de tratamento deve ser continuado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Não deve ser tomada mais de uma dose de Fotivda por dia.

Modificação da dose

A ocorrência de efeitos indesejáveis pode requerer interrupção temporária e/ou redução da dose da terapêutica com tivozanib (ver secção 4.4). No estudo essencial, a dose foi reduzida para acontecimentos de grau 3 e interrompida para acontecimentos de grau 4.

Quando for necessária a redução da dose, a dose de tivozanib pode ser reduzida para 890 microgramas uma vez por dia com o esquema de tratamento normal de 21 dias de dose, seguido por um período de repouso de 7 dias.

Dose esquecida

No caso de uma dose esquecida, não deve ser tomada uma dose de substituição para compensar uma dose esquecida. A próxima dose deve ser tomada na próxima altura determinada.

No caso de vómitos, não deve tomar uma dose de substituição; a próxima dose deve ser tomada na próxima altura determinada.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia do tivozanib em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não existe utilização relevante do tivozanib na população pediátrica na indicação de carcinoma de células renais avançado.

Doentes idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes com 65 anos de idade ou mais (ver secções 4.4 e 5.1).

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave devido à experiência limitada e em doentes submetidos a diálise, uma vez que não existe experiência do tivozanib nesta população de doentes.

Doentes com compromisso hepático

Todos os doentes devem ser submetidos a testes de função hepática, incluindo aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina e fosfatase alcalina (AP), para determinar a função hepática antes do início e durante o tratamento com o tivozanib.

O tivozanib não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave. Os doentes com compromisso hepático moderado devem ser tratados apenas com uma cápsula de 1340 microgramas de tivozanib em dias alternados, uma vez que podem apresentar um risco aumentado de reações adversas devido à exposição aumentada com a dose de 1340 microgramas todos os dias (ver secção 4.4 e secção 5.2). Não é necessário ajuste da dose quando se administra o tivozanib a doentes com compromisso hepático ligeiro. O tivozanib deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado, com monitorização rigorosa da tolerabilidade.

Modo de administração

O Fotivda é para uso por via oral.

O Fotivda pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água e não devem ser abertas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante com preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipertensão

Em estudos clínicos com o tivozanib, ocorreu hipertensão (incluindo hipertensão grave persistente) (ver secção 4.8). Em aproximadamente um terço dos doentes, a hipertensão desenvolveu-se nos primeiros 2 meses de tratamento. A tensão arterial deve ser bem controlada antes de iniciar a toma do tivozanib. Durante o tratamento, os doentes devem ser monitorizados para a hipertensão e tratados como necessário com a terapêutica antihipertensiva de acordo com a prática médica padrão. No caso de hipertensão persistente, apesar da utilização de terapêutica antihipertensiva, a dose do tivozanib deve ser reduzida, ou o tratamento interrompido e reiniciado com uma dose mais baixa uma vez a tensão arterial controlada, de acordo com o julgamento clínico (ver secção 4.2). A interrupção do tratamento deve ser considerada nos casos de hipertensão grave persistente, síndrome de encefalopatia posterior reversível (ver abaixo) ou outras complicações da hipertensão. Os doentes que recebem medicamentos anti-hipertensores devem ainda ser monitorizados quanto à hipotensão quando o tivozanib for interrompido ou suspenso.

Acontecimentos tromboembólicos arteriais

Em estudos clínicos com o tivozanib, ocorreram acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATA) (ver secção 4.8). Os fatores de risco para os ATA incluem doença maligna, idade > 65 anos, hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo, hipercolesterolemia e doença tromboembólica prévia. O tivozanib não foi estudado em doentes com ATA nos 6 meses anteriores ao início do estudo clínico. O tivozanib tem de ser utilizado com precaução em doentes que estejam em risco ou que tenham uma história destes acontecimentos (tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral).

Acontecimentos tromboembólicos venosos

Em estudos clínicos com o tivozanib, foram notificados acontecimentos tromboembólicos venosos (ATV), incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda (ver secção 4.8). Os fatores de risco para os ATV incluem cirurgia importante, traumatismo múltiplo, ATV prévios, idade avançada, obesidade, insuficiência cardíaca ou respiratória e imobilidade prolongada. O tivozanib não foi estudado em doentes com um ATV nos 6 meses anteriores ao início do estudo clínico. A decisão do tratamento, especialmente em doentes que estão em risco para os ATV, deve basear-se na avaliação benefício/risco do doente individual.

Insuficiência cardíaca

Em estudos clínicos com o tivozanib como monoterapia para o tratamento de doentes com CCR, foi notificada insuficiência cardíaca (ver secção 4.8). Os sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca devem ser periodicamente monitorizados durante todo o tratamento com o tivozanib. O tratamento de acontecimentos de insuficiência cardíaca pode requerer interrupção temporária ou descontinuação permanente e/ou redução da dose da terapêutica com o tivozanib, mais tratamento de possíveis causas subjacentes de insuficiência cardíaca, por exemplo, hipertensão.

Hemorragia

Em estudos clínicos com o tivozanib, foram notificados acontecimentos hemorrágicos (ver secção 4.8). O tivozanib tem de ser utilizado com precaução em doentes com risco ou com antecedentes de hemorragia. Se qualquer hemorragia requer intervenção médica, o tivozanib deve ser temporariamente interrompido.

Proteinúria

Foi notificada proteinúria em estudos clínicos com o tivozanib (ver secção 4.8). Recomenda-se a monitorização da proteinúria antes do início e, periodicamente, ao longo do tratamento. No caso dos doentes que desenvolvem proteinúria de Grau 2 (> 1,0-3,4 g/24 horas) ou de Grau 3 ($\geq$ 3,5 g/24 horas) (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI CTCAE]), a dose do tivozanib tem de ser reduzida ou o tratamento temporariamente interrompido. Se o doente

desenvolver uma proteinúria de Grau 4 (síndrome nefrótica), o tivozanib tem de ser descontinuado. Os fatores de risco para a proteinúria incluem tensão arterial alta.

Hepatotoxicidade

Em estudos clínicos com o tivozanib, foram notificadas elevações de ALT, AST e bilirrubina (ver secção 4.8). A maioria das elevações de AST e ALT não foram acompanhadas com elevação concomitante de bilirrubina. A AST, a ALT, a bilirrubina e a AP devem ser monitorizadas antes do início e, periodicamente, ao longo do tratamento com o tivozanib devido ao risco potencial de hepatotoxicidade (ver secção 4.2).

O tivozanib não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

Em estudos clínicos, um caso de SEPR foi confirmado após o tratamento com o tivozanib (ver secção 4.8). A SEPR é um distúrbio neurológico que pode apresentar dor de cabeça, convulsões, letargia, confusão, cegueira e outras perturbações visuais e neurológicas. Pode estar presente hipertensão ligeira a grave. É necessária Imagiologia por Ressonância Magnética para confirmar o diagnóstico de SEPR. O tivozanib deve ser descontinuado em doentes que apresentem sinais ou sintomas de SEPR. A segurança de reiniciar a terapêutica com o tivozanib em doentes que anteriormente apresentavam SEPR não é conhecida e o tivozanib só deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Síndrome da mão-pé (SMP)

Em estudos clínicos com o tivozanib, foi notificada síndrome da mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar). A maioria dos acontecimentos nos cinco estudos de monoterapia com carcinoma de células renais foi CTC Grau 1 ou 2 (observou-se CTC $\geq$ Grau 3 em $< 2\%$ dos doentes tratados com o tivozanib) e não se registaram acontecimentos graves (ver secção 4.8). O tratamento de doentes com SMP pode incluir terapêuticas tópicas para alívio sintomático com consideração de interrupção temporária e/ou redução da dose de tratamento ou, em casos graves ou persistentes, descontinuação permanente do tratamento.

Prolongamento do intervalo QT

Em estudos clínicos com o tivozanib, foi notificado prolongamento do intervalo QT/QTc (ver secção 4.8 e secção 5.1). O prolongamento do intervalo QT/QTc pode levar a um risco aumentado de arritmias ventriculares. Recomenda-se que o tivozanib seja utilizado com precaução em doentes com antecedentes de prolongamento do intervalo QT ou outras doenças cardíacas pré-existent relevantes e aqueles que recebem outros medicamentos conhecidos por aumentarem o intervalo QT. Recomenda-se a monitorização basal e periódica de eletrocardiogramas e manutenção de eletrólitos (por exemplo, cálcio, magnésio, potássio) dentro do intervalo normal.

Perfuração/fístula gastrointestinal (GI)

Recomenda-se que os sintomas de perfuração ou fístula GI sejam periodicamente monitorizados durante todo o tratamento com o tivozanib e que o tivozanib seja utilizado com precaução em doentes com risco de perfuração ou fístula GI.

Complicações da cicatrização de feridas

Por motivos de precaução, a interrupção temporária da terapêutica com o tivozanib é recomendada em doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos importantes. A decisão de retomar a terapêutica com o tivozanib após a cirurgia deve basear-se no julgamento clínico da cicatrização adequada da ferida.

Hipotiroidismo

Em estudos clínicos com o tivozanib, foi notificado hipotiroidismo (ver secção 4.8). Observou-se que o hipotiroidismo ocorre em qualquer momento durante o tratamento com o tivozanib, desenvolvendo-se logo após dois meses do início do tratamento. Os fatores de risco para o hipotiroidismo incluem historial prévio de hipotiroidismo e uso de medicamentos antitiroidianos. A função da tireoide deve ser monitorizada antes do início e, periodicamente, ao longo do tratamento com o tivozanib. O hipotiroidismo deve ser tratado de acordo com a prática médica padrão.

Doentes idosos

Disfonia, diarreia, fadiga, diminuição de peso, diminuição do apetite e hipotireoidismo ocorreram mais habitualmente em doentes ≥ 65 anos de idade. Os profissionais de saúde devem estar cientes de que os doentes idosos podem estar em maior risco de reações adversas.

Tartrazina

Fotivda 890 microgramas cápsulas contêm tartrazina (E102), que pode causar reações alérgicas.

Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com Fotivda.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Contraindicações relativas a utilização concomitante:

As preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) estão contraindicadas. Se um doente já está a tomar hipericão, esta toma deve ser interrompida antes de iniciar o tratamento com o tivozanib. O efeito indutor do hipericão pode persistir pelo menos 2 semanas após a cessação do tratamento com hipericão (ver secção 4.3).

Indutores fortes do CYP3A4

Num estudo clínico em voluntários saudáveis, a administração concomitante de uma dose única de 1340 microgramas do tivozanib com um indutor forte do CYP3A4 em estado estacionário (rifampina 600 mg uma vez por dia) diminuiu a semivida média do tivozanib de 121 para 54 horas, associada a uma diminuição da $AUC_{0-\infty}$ da dose única de 48% em comparação com $AUC_{0-\infty}$ na ausência de rifampina. A C_{max} e a AUC_{0-24h} médias não foram significativamente afetadas (aumento de 8% e diminuição de 6% respetivamente). Os efeitos clínicos de indutores fortes do CYP3A4 na dosagem diária repetida do tivozanib não foram estudados, mas potencialmente o tempo médio para atingir o estado estacionário e a concentração sérica média no estado estacionário do tivozanib pode ser reduzido, devido à redução na semivida. Recomenda-se que a administração concomitante do tivozanib com indutores fortes do CYP3A4, se for utilizada, deve ser realizada com precaução. Não se espera que os indutores moderados do CYP3A4 tenham um efeito clinicamente relevante na exposição ao tivozanib.

Inibidores do CYP3A4

Num estudo clínico em voluntários saudáveis, a administração concomitante do tivozanib com um inibidor potente do CYP3A4, cetoconazol (400 mg uma vez por dia), não teve qualquer influência nas concentrações séricas do tivozanib (C_{max} ou AUC); por conseguinte, é improvável que a exposição ao tivozanib seja alterada pelos inibidores do CYP3A4.

Medicamentos para os quais a absorção intestinal é restringida pela BCRP

O tivozanib inibe a proteína transportadora BCRP *in vitro*, mas a relevância clínica deste achado é desconhecida (ver secção 5.2). É necessária precaução se o tivozanib for administrado concomitantemente com a rosuvastatina. Como alternativa, deve ser considerada uma estatina não sujeita a restrição da absorção intestinal pela BCRP. Os doentes que tomam um substrato BCRP oral com uma interação de efluxo clinicamente relevante no intestino devem assegurar que uma janela de tempo adequada (por exemplo, 2 horas) é aplicada entre a administração de tivozanib e o substrato BCRP.

Contracetivos

Desconhece-se atualmente se o tivozanib pode reduzir a eficácia dos contracetivos hormonais, pelo que as mulheres que utilizam contracetivos hormonais devem adicionar um método de barreira (ver secção 4.6).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar enquanto estiverem a tomar o tivozanib. As parceiras dos doentes do sexo masculino que tomam o tivozanib também devem evitar a gravidez. Devem ser utilizados métodos eficazes de contraceção por doentes do sexo masculino e feminino e respetivos parceiros durante a terapêutica, e pelo menos um mês após a conclusão da terapêutica. Desconhece-se atualmente se o tivozanib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais, pelo que as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem adicionar um método de barreira.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do tivozanib em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O tivozanib não deverá ser utilizado durante a gravidez. Se o tivozanib for utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto recebe o tivozanib, o risco potencial para o feto tem de ser explicado à doente.

Amamentação

Desconhece-se se o tivozanib é excretado no leite humano, mas o potencial existe. Devido ao potencial de reações adversas mediadas pelo tivozanib em lactentes amamentados, as mulheres não devem amamentar enquanto tomam o tivozanib.

Fertilidade

Estudos com animais indicam que a fertilidade masculina e feminina pode ser afetada pelo tratamento com o tivozanib (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de tivozanib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a terem cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas se tiverem astenia, fadiga e/ou tonturas durante o tratamento com o tivozanib (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados agrupados de 674 doentes com CCR avançado que continuaram a receber o tivozanib como inicial na terapêutica de ensaio nos cinco estudos principais de monoterapia no CCR foram avaliados na avaliação global da segurança e tolerabilidade do tivozanib.

A reação adversa grave mais importante é a hipertensão.

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau incluem hipertensão (47,6%), disfonia (26,9%), fadiga (25,8%) e diarreia (25,5%).

Nos cinco estudos principais centrais de monoterapia no CCR, o tivozanib foi descontinuado num total de 20 doentes (3%) devido a reações adversas, mais frequentemente devido a hipertensão (0,4%), hipertensão grave persistente (0,3%) ou enfarte agudo do miocárdio (0,3%). As reações adversas mais frequentes que levaram à redução/interrupção da dose do tivozanib foram hipertensão (4,7%), diarreia (3,1%) e fadiga (1,8%).

Em doentes a receber tivozanib como terapêutica inicial, ocorreram três reações adversas com morte por resultado: uma foi hipertensão não controlada no contexto de uma suspeita de sobredosagem (ver secção 4.9) e duas foram notificadas simplesmente como morte.

Resumo tabelado de reações adversas

As reações adversas que ocorreram em doentes que continuaram a receber o tivozanib como inicial na terapêutica de ensaio nos cinco estudos de monoterapia no CCR foram agrupadas e listadas abaixo pelas classes de sistemas de órgãos (CSO) da MedDRA e frequência. As frequências são definidas como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) e desconhecida (impossível calcular com base nos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada CSO.

Tabela 1: Lista tabelada de reações adversas (apresentadas utilizando frequências para os acontecimentos adversos por todas as causalidades)

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecida
Infeções e infestações			Infeções fúngicas Erupção cutânea pustular		
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia	Trombocitopenia Aumento da hemoglobina		
Doenças endócrinas		Hipotiroidismo	Hipertiroidismo Bócio ¹		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Redução do apetite	Anorexia			
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia			
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Neuropatia periférica ² Tonturas Disgeusia ³	Crise isquémica transitória Defeito de memória ⁴	Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) ⁵	
Afeções oculares		Deficiência visual ⁶	Aumento da lacrimação		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens Zumbido	Congestão auricular		
Cardiopatias		Enfarte do miocárdio (agudo)/isquemia ⁷ Angina de peito Taquicardia ⁸	Edema pulmonar Insuficiência da artéria coronária Electrocardiogram a QT prolongado		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecida
Vasculopatias	Hipertensão	Hemorragia ⁹ Tromboembolismo arterial ¹⁰ Tromboembolismo venoso ¹¹ Hipertensão grave persistente ¹² Ruborização ¹³			Aneurismas e dissecções das artérias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia ¹⁴ Disfonia Tosse	Epistaxe Rinorreia Congestão nasal			
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal ¹⁵ Náuseas Diarreia Estomatite ¹⁶	Pancreatite ¹⁷ Disfagia ¹⁸ Vômitos Doença de refluxo gastroesofágico Distensão abdominal Glossite ¹⁹ Gengivite ²⁰ Dispepsia Obstipação Boca seca Flatulência	Úlcera duodenal		
Afeções hepatobiliares		Aumento da ALT/aumento da AST ²¹ Aumento da gama-glutamyltransferase Aumento da fosfatase alcalina no sangue			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar/síndrome mão-pé (EPP/SMP)	Esfoliação da pele Eritema ²² Prurido ²³ Alopécia Erupção cutânea ²⁴ Acne ²⁵ Pele seca	Urticária Dermatite ²⁶ Hiperhidrose Xeroderma		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Lombalgia	Artralgia Mialgia Dor torácica musculoesquelética	Fraqueza muscular		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecida
Doenças renais e urinárias		Proteinúria Aumento da creatinina plasmática			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor ²⁷ Astenia Fadiga	Dor torácica ²⁸ Calafrios ²⁹ Pirexia Edema periférico	Inflamação das mucosas		
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição do peso	Aumento da amilase Aumento da lipase Aumento da hormona estimuladora da tiroide no sangue			

As reações adversas de estudos clínicos são apresentadas com frequências para acontecimentos adversos de causalidade total.

Os seguintes termos foram combinados:

- 1 Bócio, incluindo bócio e bócio nodular tóxico
- 2 Neuropatia periférica, incluindo hiperestesia, hipoestesia, mononeuropatia, neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica e parestesia
- 3 Disgeusia, incluindo ageusia, disgeusia e hipogeusia
- 4 Deterioração da memória, incluindo amnésia e deterioração da memória
- 5 A SEPR não foi observada em doentes tratados com tivozanib nos cinco estudos de monoterapia no CCR. Um doente sofreu SEPR de Grau 4 e hipertensão no Estudo AV-951-09-901.
- 6 Deficiência visual, incluindo acuidade visual reduzida, visão turva e deficiência visual
- 7 Enfarte do miocárdio (agudo)/isquemia incluindo enfarte agudo do miocárdio, isquemia e enfarte do miocárdio
- 8 Taquicardia, incluindo taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia e taquicardia paroxística
- 9 Hemorragia, incluindo Hemorragia suprarrenal, hemorragia anal, hemorragia uterina do colo do útero, Hemorragia de úlcera duodenal, hemorragia gengival, hematemese, hemoptises, anemia hemorrágica, gastrite hemorrágica erosiva, AVC hemorrágico, hemorragia bucal, hemorragia pulmonar e hemorragia do trato respiratório
- 10 Tromboembolismo arterial, incluindo enfarte agudo do miocárdio, trombose arterial, trombose da artéria ilíaca, AVC isquémico, enfarte do miocárdio e crise isquêmica transitória
- 11 Tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda, embolia venosa e embolia pulmonar
- 12 Hipertensão grave persistente, incluindo crise hipertensiva
- 13 Ruborização, incluindo ruborização e afrontamentos
- 14 Dispneia, incluindo dispneia e dispneia de esforço
- 15 Dor abdominal, incluindo desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal superior e inferior, dor abdominal superior e rigidez abdominal
- 16 Estomatite, incluindo desconforto oral, distúrbio oral e estomatite
- 17 Pancreatite, incluindo pancreatite e pancreatite aguda
- 18 Disfagia, incluindo disfagia, odinofagia e dor orofaríngea
- 19 Glossite, incluindo glossite e glossodinia
- 20 Gengivite, incluindo sangramento gengival, distúrbio gengival, dor gengival e gengivite
- 21 Aumento da alanina aminotransferase (ALT)/aumento da aspartato aminotransferase (AST), incluindo aumento da ALT e aumento da AST
- 22 Eritema, incluindo eritema, eritema generalizado e eritema palmar
- 23 Prurido, incluindo prurido generalizado e prurido
- 24 Erupção cutânea, incluindo erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular papular, erupção papular e erupção pruriginosa
- 25 Acne incluindo acne e dermatite acneiforme
- 26 Dermatite, incluindo dermatites e dermatite bolhosa
- 27 Dor, incluindo dor óssea, dor metastática, dor de flanco, dor na virilha, dor oral, dor, dor na extremidade e dor tumoral
- 28 Dor torácica, incluindo dor torácica e dor torácica não cardíaca
- 29 Calafrios, incluindo calafrios e hipotermia

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipertensão

A hipertensão foi notificada como uma reação adversa em 47,6% dos doentes que receberam o tivozanib como terapêutica inicial; em 23,0%, a hipertensão foi CTC $\geq$ Grau 3. A hipertensão grave persistente (“crise hipertensora”) foi uma reação adversa em 1,0%, CTC Grau 3 ou superior em 0,9%. Um doente morreu em resultado de hipertensão não controlada no contexto de uma suspeita de sobredosagem.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

A SEPR (também conhecida como síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR)) foi confirmada num doente não CCR após aproximadamente 8 semanas com o tivozanib. A SEPR é um distúrbio neurológico que poderá apresentar dor de cabeça, convulsões, letargia, confusão, cegueira e outras perturbações visuais e neurológicas. Pode estar presente hipertensão ligeira a grave (ver secção 4.4).

Tromboembolismo venoso

A embolia pulmonar foi notificada em doentes (0,7%) a receber o tivozanib como terapêutica inicial nos cinco estudos principais de monoterapia no CCR, com a maioria CTC Grau $\geq$ 3 (ver secção 4.4). Também foi notificada trombose venosa profunda em dois doentes (0,3%) e foi de CTC Grau $\geq$ 3 num doente (0,1%) a receber a terapêutica inicial do tivozanib.

Acontecimentos tromboembólicos arteriais

As reações adversas tromboembólicas arteriais nos doentes que receberam o tivozanib como terapêutica inicial foram acidente vascular cerebral isquémico (1,0%), enfarte do miocárdio (0,7%), crise isquémica transitória (0,7%) e enfarte agudo do miocárdio (0,4%), a maioria com pelo menos de CTC Grau 3, mais trombose da artéria ilíaca (0,1%). Não se registaram mortes devido a reações adversas tromboembólicas arteriais naqueles que receberam o tivozanib como terapêutica inicial, mas um enfarte do miocárdio num doente que recebeu tivozanib de segunda linha teve um resultado fatal.

Insuficiência cardíaca

Foi notificado edema pulmonar em dois doentes (0,3%) a receber o tivozanib como terapêutica inicial nos cinco estudos principais centrais de monoterapia no CCR. Ambos os acontecimentos foram CTC Grau 3 (ver secção 4.4).

Prolongamento de QT/QTc

O prolongamento do intervalo QT foi notificado em dois doentes (CTC Grau 2 e Grau 3) no estudo de segurança cardíaca do tivozanib, nenhuma das reações foi considerada grave (ver secção 4.4 e secção 5.1).

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo foi notificado como uma reação adversa para 5,6% dos doentes durante a terapêutica inicial e de CTC Grau 2 ou inferior em todos os casos. Foi notificado como grave num doente.

Hemorragia

As reações adversas hemorrágicas foram notificadas nos estudos principais de monoterapia durante o tratamento inicial (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Dois doentes receberam doses excessivas do tivozanib durante os estudos em monoterapia. Um doente com antecedentes de hipertensão apresentou hipertensão não controlada agravada, fatal após 3 doses de 1340 microgramas de tivozanib num dia (total de 4020 microgramas). Não se registou qualquer reação adversa no segundo doente que tomou 2 doses de 1340 microgramas de tivozanib num dia (total de 2680 microgramas).

A tensão arterial deve ser bem controlada antes de iniciar o tivozanib e os doentes devem ser monitorizados quanto à hipertensão durante o tratamento (ver secção 4.4).

Nos casos de suspeita de sobredosagem, o tivozanib deve ser descontinuado e o doente monitorizado para a hipertensão e tratado como necessário com a terapia antihipertensiva padrão. Não existe tratamento ou antídoto específico para a sobredosagem com o tivozanib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01EK03

Mecanismo de ação

O tivozanib bloqueia de forma potente e seletiva todos os 3 recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e tem demonstrado bloquear várias respostas bioquímicas e biológicas induzidas por VEGF *in vitro*, incluindo fosforilação induzida por ligando de VEGF de todos os três VEGFR 1, 2 e 3 e proliferação de células endoteliais. A próxima cinase mais potentemente inibida é o c-kit, que é 8 vezes menos sensível à inibição pelo tivozanib em comparação com o VEGFR 1, 2 e 3. O VEGF é um factor mitogénico potente que desempenha um papel central na angiogénese e na permeabilidade vascular dos tecidos tumorais. Ao bloquear a ativação dos VEGFR induzida por VEGF, o tivozanib inibe a angiogénese e a permeabilidade vascular nos tecidos tumorais, o que leva à inibição do crescimento tumoral *in vivo*.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do tivozanib no tratamento do CCR avançado foi estudada no seguinte estudo clínico aleatorizado.

Estudo AV-951-09-301

Este estudo clínico controlado foi um estudo multicêntrico de Fase 3, aberto, internacional, aleatorizado, que comparou o tivozanib com o sorafenib em doentes com CCR avançado. Quinhentos e dezassete (517) doentes com CCR recidivante ou metastático com um componente celular claro foram aleatorizados (1:1) para receber tanto tivozanib 1340 microgramas uma vez por dia num esquema de 3 semanas em tratamento seguido por uma semana de folga (esquema 3/1) ou sorafenib 400 mg duas vezes por dia. O estudo incluiu doentes que tinham sido submetidos a nefrectomia prévia e que não receberam qualquer terapêutica prévia ou não mais de uma terapêutica sistémica prévia no quadro metastático (imunoterapia/quimioterapia); não foi permitido o tratamento prévio com VEGF ou a terapêutica alvo mecanicista de rapamicina (mTOR). A passagem para o braço do tivozanib foi permitida mediante a progressão definida pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) com o sorafenib de acordo com o protocolo de um estudo de extensão separado. O objetivo de avaliação principal do estudo foi a sobrevida sem progressão (SSP) por revisão com ocultação da radiologia independente; os objetivos de avaliação secundários chave incluíram a sobrevida global (SG) e a taxa de resposta objetiva (TRO) por revisão radiológica independente. A população com intenção de tratar (ITT) incluiu 517 doentes, 260 aleatorizados para o tivozanib e 257 aleatorizados para o sorafenib. As características demográficas e de doença basais foram geralmente bem equilibradas entre os braços tivozanib e sorafenib em relação à idade (idade média

58,2 vs. 58,4 anos, respetivamente), gênero (71,2% vs 73,5% homens, respetivamente), raça (95,8% vs. 96,9% caucasiana, respetivamente), região geográfica (88,1% vs, 88,7% da Europa Central/Oriental, respetivamente) e tratamento prévio para CCR metastático (69,6% vs. 70,8% sem tratamento, respetivamente). Para os 30% de doentes que receberam o tratamento prévio, a terapêutica predominante foi interferon alfa como monoterapia, que foi recebida por 75 doentes no braço do tivozanib e 62 doentes no braço do sorafenib.

O tivozanib mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS e ORR relativamente ao sorafenib por revisão radiológica independente (Tabela 2 e Figura 1).

Figura 1: Diagrama de Kaplan Meier de sobrevivência livre de progressão, revisão radiológica independente (população ITT)

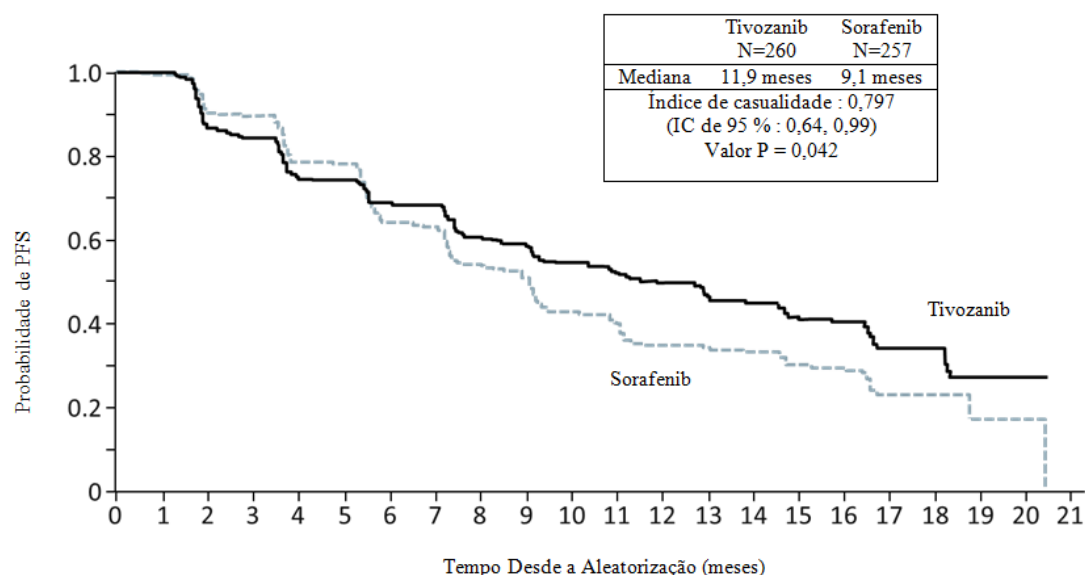


Tabela 2: Análise de eficácia por revisão radiológica independente (população ITT)

	Tivozanib		Sorafenib		Índice de casualidade (IC de 95 %)	Valor P (teste de Log rank)
Sobrevivência livre de progressão [mediana, meses (IC 95%)], população ITT	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
Taxa de resposta objetiva (IC 95%), população ITT	N=260	33.1% (27.4, 39.2)	N=257	23.3% (18.3, 29.0)		0,014 ^c
Sobrevivência livre de progressão, sem tratamento prévio para subgrupo de CCR [mediana, meses (IC 95%)]	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
Sobrevivência livre de progressão, um tratamento prévio para o subgrupo de doenças metastáticas [mediana, meses (IC 95%)]	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 Índice de casualidade para o braço de tivozanib vs. braço de sorafenib, com base no modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox. Os fatores de estratificação são o número de tratamentos anteriores (0 ou 1) e o número de locais/órgãos metastáticos envolvidos (1 ou ≥ 2). Pressupondo riscos proporcionais, um índice de casualidade inferior a 1 indica uma redução da taxa de risco em favor do tivozanib;

^b valor p com base no teste de *log rank* estratificado. Os fatores de estratificação são o número de tratamentos anteriores (0 ou 1) e o número de locais/órgãos metastáticos envolvidos (1 ou ≥ 2).

^c valor p baseado na estatística estratificada de Cochran Mantel Haenszel (CMH). Os fatores de estratificação são o número de tratamentos anteriores (0 ou 1) e o número de locais/órgãos metastáticos envolvidos (1 ou ≥ 2).

^a Índice de casualidade para análises do subgrupo do braço de tivozanib vs. sorafenib, com base no modelo de casualidade estratificado proporcional de Cox. Pressupondo riscos proporcionais, uma razão de risco inferior a 1 indica uma redução da taxa de risco em favor do tivozanib;

^e Valor p para análises de subgrupos com base no teste de *log rank* não estratificado.

A SG foi um objetivo secundário fundamental no estudo essencial e a análise incluiu dados de todos os doentes aleatorizados, incluindo aqueles que progrediram com o sorafenib e cruzaram para receber o tivozanib como parte do estudo de extensão. Na população ITT houve uma pequena diferença numérica entre os dois braços em termos de sobrevida global. A mediana da SG foi de 28,2 meses (IC 95% 22,5, 33,0) no braço tivozanib em comparação com 30,8 meses (IC 95% 28,4, 33,3) no braço sorafenib (HR=1,147, p=0,276).

Doentes idosos

Num estudo clínico controlado (AV 951 09 301), em que 25% dos doentes que receberam o tivozanib tinham ≥ 65 anos de idade, não foram observadas diferenças globais na eficácia entre doentes idosos e doentes mais jovens (ver secção 4.2).

Nos estudos principais do CCR, algumas reações adversas ocorreram mais frequentemente nos idosos (ver secção 4.4).

Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo de segurança cardíaca de 50 doentes com tumores sólidos avançados tratados com tivozanib a 1340 microgramas por dia durante 21 dias, a alteração média relativamente à linha de base no QTcF foi de 6,8 ms no dia 21 da dosagem. A alteração máxima no QTcF a partir da linha de base foi de 9,3 ms (IC 90%: 5, 13,6), que ocorreu 2,5 horas após a dose no dia 21. A alteração da tendência central para todos os dias medidos e em todos os pontos de tempo foi de 2,2 ms. Nenhum indivíduo teve uma nova alteração > 500 ms em QTcF; 2 doentes (4%) tiveram valores QTcF > 480 ms. Um indivíduo (2%) apresentou uma alteração > 60 ms em relação à linha de base no QTcF e 6 indivíduos (12%) apresentaram uma alteração de 30 ms a 60 ms relativamente à linha de base (ver secção 4.4 e secção 4.8).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o tivozanib em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma de células renais (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de tivozanib, os níveis séricos máximos são alcançados após aproximadamente 2 a 24 horas. Na sequência de uma dose única de 1340 microgramas, a C_{max} média foi de 10,2 a 25,2 ng/mL em indivíduos saudáveis e em estudos de doentes. A dose única de AUC_{0-inf} para voluntários saudáveis, doseada com 1340 microgramas de tivozanib, foi de 1.950 a 2.491 ng.hr/ml. Após administração diária de 1340 microgramas de tivozanib durante 21 ou 28 dias em doentes com RCC, a C_{max} foi de 67,5 a 94,3 ng/ml e a AUC_{0-24} foi de 1,180 a 1,641 ng.hr/ml. A exposição é proporcional à dose entre 890 e 1340 microgramas e relacionada com a dose no intervalo mais amplo de 450 mg e 1790 microgramas. A acumulação no estado estacionário é aproximadamente de 6 a 7 vezes a exposição observada em níveis de dose única. A depuração é semelhante entre a dosagem aguda e crónica, indicando que não há alterações dependentes do tempo na FC.

Quando o tivozanib foi avaliado num estudo de efeito alimentar em indivíduos saudáveis, uma refeição rica em gordura diminuiu o pico de concentrações séricas (C_{max}) em 23,4% em comparação com o estado de jejum. Não se observou qualquer efeito do alimento na exposição global (AUC). Com base nestes dados, o tivozanib pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

Estudos de ligação a proteínas *in vitro* demonstraram que o tivozanib está > 99% ligado a proteínas plasmáticas. Não foi observada dependência da concentração da ligação às proteínas plasmáticas no intervalo de 0,1 a 5 µmol/L de tivozanib. A albumina é o principal componente de ligação ao tivozanib no plasma humano. Estudos *in vitro* demonstraram que o tivozanib não é nem um substrato nem um inibidor da bomba de efluxo de multifármacos, a glicoproteína P. Estudos *in vitro* sugerem que o tivozanib é um inibidor da BCRP intestinal.

Biotransformação

Estudos de metabolismo *in vitro* demonstraram que o CYP3A4 e o CYP1A1 são capazes de metabolizar o tivozanib. O tivozanib inalterado é a principal forma circulante da molécula e não houve metabolitos importantes detetados no soro em exposição igual ou superior a 10% da exposição total à radioatividade. Uma vez que o CYP1A1 é principalmente expresso em tecidos extrahepáticos, tais como o pulmão e intestino, foi considerado improvável que esta isoforma estaria extensivamente envolvida no metabolismo hepático.

Estudos *in vitro* demonstraram que os metabolitos do tivozanib podem sofrer biotransformação mediada por UGT através das vias UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 e UGT1A10. A N-glucoronidação direta do tivozanib foi uma via menor do metabolismo *in vitro*.

Eliminação

Após a administração crónica de tivozanib em doentes com CCT durante 21 dias, seguidos de 7 dias sem administração de tivozanib, a C_{mi} de tivozanib é de aproximadamente 16,0 a 30,9 ng/mL. Em estudos que avaliaram a fase de eliminação terminal, o tivozanib teve uma média $t_{1/2}$ de 4,5-5,1 dias. Após uma dose única oral de [14 C] tivozanib, aproximadamente 79% da radioatividade foi recuperada nas fezes e aproximadamente 12% foi encontrada na urina como metabolitos. Não houve tivozanib inalterado recuperado na urina que indicasse que o tivozanib não sofre de excreção renal. O tivozanib [14 C] foi o material predominante relacionado com o fármaco nas fezes. Não existiam metabolitos contendo [14 C] nas fezes em mais de 10% da dose.

Populações especiais

Idade, género e raça

Com base na análise farmacocinética da população, não existe um efeito clinicamente relevante da idade, género ou raça na farmacocinética do tivozanib.

Compromisso hepático

Os resultados de um estudo de dose única para avaliar a farmacocinética, segurança e tolerabilidade do tivozanib em indivíduos com compromisso hepático mostram que ao longo de todo o período de medição, o tivozanib foi eliminado mais lentamente em indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B) ou grave (Child-Pugh Classe C). A exposição ao tivozanib aumentou em doentes com compromisso hepático grave (média $AUC_{0-\infty}$ por 4,0 vezes) e em doentes com compromisso hepático moderado (média $AUC_{0-\infty}$ por 2,6 vezes). Não se observou aumento significativo na exposição em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) (média $AUC_{0-\infty}$ por 1,2 vezes). O tivozanib deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado e a dose reduzida para uma cápsula de 1340 microgramas todos os dias. O tivozanib não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2 e secção 4.4).

Compromisso renal

Estudos clínicos com o tivozanib foram realizados em doentes com CCR com concentração de creatinina sérica ≤ 2 vezes o limite superior do normal, incluindo aqueles que podem ter tido uma nefrectomia anterior. Apesar de se desconhecer o impacto de uma nova diminuição da função renal na disposição global do tivozanib, um estudo clínico mostrou que nenhum tivozanib inalado é excretado na urina, o que indica que o tivozanib não sofre excreção renal. De acordo com a análise farmacocinética da população da exposição ao tivozanib, não é necessário ajuste da dose em doentes

com compromisso renal ligeiro ou moderado. A experiência de utilização do tivozanib em doentes com compromisso renal grave é limitada e é aconselhável precaução.

Estudos *in vitro* de CYP e UGT

Estudos *in vitro* com o tivozanib indicam que não é um indutor de enzima CYP. Estudos *in vitro* realizados em microsomas hepáticos humanos e hepatócitos que avaliam a atividade de CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 sugerem que o tivozanib é um inibidor fraco do CYP2B6 e CYP2C8. Com base no IC₅₀ *in vitro* e na C_{max} não ligada *in vivo*, era pouco provável que o tivozanib interagisse de uma forma clinicamente relevante com substâncias ativas que são metabolizadas por estas vias enzimáticas.

Estudos realizados *in vitro* demonstraram que o tivozanib não é um potente inibidor das atividades metabólicas da UGT (UDG glucuronosiltransferase) e que as interações medicamentosas clinicamente relevantes são improváveis com medicamentos metabolizados por estas vias.

Estudos do transportador *in vitro*

Estudos *in vitro* demonstraram que o tivozanib não é nem um substrato nem um inibidor das proteínas transportadoras MDR1 (gp-P), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 e BSEP. Para além disso, o tivozanib não foi um inibidor *in vitro* da OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 e MATE2-K ou um substrato da MRP2 e da BCRP.

O tivozanib inibe a proteína transportadora BCRP *in vitro*, em concentrações passíveis de restringir o efeito na atividade intestinal de BCRP *in vivo*.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes.

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, observaram-se anomalias nos incisivos em crescimento (dentes frágeis finos, perda de dentes, má oclusão) em doses aproximadamente 2 vezes superiores à dose equivalente humana calculada e a hipertrofia na placa de crescimento foi observada a aproximadamente 0,7 a 7 vezes superior à dose equivalente humana calculada. Verificou-se que o tivozanib provoca hipertrofia da placa de crescimento, ausência de corpos amarelos ativos e ausência de folículos de maturação em macacos cinomolgos em níveis de dose que produziram exposições equivalentes às observadas na dose clínica recomendada.

Reprodução, mutagénese e diminuição da fertilidade

O tivozanib pode comprometer a fertilidade humana. Em estudos não clínicos que avaliaram parâmetros de acasalamento e fertilidade em ratos machos, doses duas vezes superiores à dose clínica recomendada produziram aumento do epidídimo e do peso dos testículos associados à infertilidade. O aumento do peso dos testículos foi observado numa dose 7 vezes superior à dose clínica recomendada. Em ratos fêmeas, observou-se um aumento de fetos não viáveis numa dose 0,7 vezes a dose clínica recomendada, enquanto que os níveis de dose ≥ 2 vezes a dose clínica recomendada produziram infertilidade.

Demonstrou-se que o tivozanib é teratogénico, embriotóxico e fetotóxico em ratos prenhes com níveis de dose 5 vezes inferiores à dose clínica recomendada (com base em 60 kg de peso humano). Estudos em coelhas prenhes não mostraram efeito na saúde materna ou desenvolvimento fetal embrionário em doses aproximadamente 0,6 vezes a exposição humana na dose recomendada.

Carcinogénese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o tivozanib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fotivda 890 microgramas cápsulas

Conteúdo da cápsula

Manitol

Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Índigo carmim (E132)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão (amarela)

Goma-laca

Propilenoglicol

Solução forte de amoníaco

Dióxido de titânio (E171)

Laca de alumínio de tartrazina (E102)

Tinta de impressão (azul)

Goma-laca

Propilenoglicol

Solução de amónia forte

Laca de alumínio índigo carmim (E132)

Fotivda 1340 microgramas cápsulas

Conteúdo da cápsula

Manitol

Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão (azul)

Goma-laca

Propilenoglicol

Solução de amónia forte

Laca de alumínio índigo carmim (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de HDPE branco com um fecho resistente a crianças que contém 21 cápsulas.
Cada embalagem contém 1 frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fotivda 890 microgramas cápsulas
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 microgramas cápsulas
EU/1/17/1215/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24/08/2017
Data da última renovação: 15/07/2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fotivda 890 microgramas cápsulas
tivozanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém cloridrato de tivozanib, mono-hidratado equivalente a 890 microgramas de tivozanib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém tartrazina. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1215/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fotivda 890 microgramas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PCSNNN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fotivda 890 microgramas cápsulas
tivozanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém cloridrato de tivozanib, mono-hidratado equivalente a 890 microgramas de tivozanib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém tartrazina. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fotivda 1340 microgramas cápsulas
tivozanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém cloridrato de tivozanib, mono-hidratado equivalente a 1340 microgramas de tivozanib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

21 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1215/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fotivda 1340 microgramas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fotivda 1340 microgramas cápsulas
tivozanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém cloridrato de tivozanib, mono-hidratado equivalente a 1340 microgramas de tivozanib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

21 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Fotivda 890 microgramas cápsulas

Fotivda 1340 microgramas cápsulas

tivozanib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Fotivda e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Fotivda
3. Como tomar Fotivda
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Fotivda
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Fotivda e para que é utilizado

A substância ativa do Fotivda, o tivozanib, é um inibidor da proteína-cinase. O tivozanib reduz o fornecimento de sangue para o cancro, o que retarda o crescimento e a propagação das células cancerígenas. Funciona bloqueando a ação de uma proteína chamada fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O bloqueio da ação do VEGF impede a formação de novos vasos sanguíneos.

O Fotivda é utilizado para tratar adultos com cancro do rim avançado. É utilizado onde outros tratamentos como o interferão-alfa ou interleucina-2 não foram ainda utilizados ou não ajudaram a travar a doença.

2. O que precisa de saber antes de tomar Fotivda

Não tome Fotivda

- se tem alergia ao tivozanib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- se toma hipericão (também conhecido como *Hypericum perforatum*, um remédio à base de plantas utilizado para o tratamento da depressão e ansiedade).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Fotivda:

- se tem **tensão arterial elevada**.
O Fotivda pode aumentar a sua tensão arterial. O seu médico irá monitorizar a sua tensão arterial regularmente e, se for demasiado elevada, pode dar-lhe um medicamento para diminuí-la, ou reduzir a dose de Fotivda. No entanto, se a sua tensão arterial permanecer demasiado elevada, o seu médico pode decidir interromper ou parar o tratamento com o Fotivda. Se já estiver a tomar um medicamento para tratar a tensão arterial elevada e o seu médico reduzir a dose do Fotivda ou interromper ou parar o tratamento, será regularmente verificado para tensão arterial baixa.

- se tiver ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.
- se teve problemas com **coágulos sanguíneos**.
O tratamento com o Fotivda pode aumentar o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo (trombo) nos seus vasos sanguíneos que se pode soltar e ser transportado pela corrente sanguínea para bloquear outro vaso sanguíneo.
Informe o seu médico se alguma vez teve um dos seguintes sintomas:
 - um coágulo de sangue nos pulmões (com tosse, dor no peito, falta de ar repentina ou tosse com sangue),
 - coágulo de sangue nas pernas ou braços, olhos ou cérebro (com dor ou inchaço nas mãos ou pés, visão reduzida ou alterações no seu estado mental),
 - um acidente vascular cerebral, ou sinais e sintomas de um “mini-acidente vascular cerebral” (crise isquémica transitória),
 - um ataque cardíaco,
 - tensão alta,
 - diabetes,
 - cirurgia importante, lesões múltiplas, tais como ossos partidos e danos aos órgãos internos,
 - incapacidade de se mover por um longo período de tempo,
 - insuficiência cardíaca que pode causar falta de ar ou inchaço dos tornozelos,
 - incapacidade de respirar, cor azulada na pele, dedos ou lábios, inquietação, ansiedade, confusão, consciência ou sentido de consciência alterados, respiração rápida e superficial, coração acelerado ou transpiração excessiva.
- se sofre ou sofreu de algum destes sintomas ou se é tratado por insuficiência cardíaca:
 - falta de ar (dispneia) quando não se esforça ou quando se deita,
 - sentir-se fraco e cansado,
 - inchaço (edema) nas pernas, tornozelos e pés,
 - redução da capacidade de exercício,
 - tosse ou sibilos persistentes com expectoração branca ou rosa sangue.
 Os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca serão monitorizados enquanto estiver a tomar o medicamento. Se necessário, o seu médico pode reduzir a dose de Fotivda, ou interromper ou parar este tratamento.
- se apresenta ou está a ser tratado para um **ritmo anormal dos batimentos cardíacos (arritmia)**. O seu médico irá monitorizar o efeito de Fotivda no seu coração registando a atividade elétrica do seu coração (um eletrocardiograma) ou medindo os seus níveis sanguíneos de cálcio, magnésio e potássio durante o tratamento.
- se tem **problemas com o fígado**.
O seu médico irá monitorizar regularmente a forma como o seu fígado está a funcionar antes e durante o tratamento com Fotivda (por exemplo, com análises ao sangue) e, se necessário, poderá ter de reduzir a frequência com que toma Fotivda.
- se tem **problemas com a glândula tiroide** ou **utiliza medicamentos para tratar a doença da tiroide**. O tratamento com Fotivda pode fazer com que a glândula tiroide funcione menos do que o habitual. O seu médico irá monitorizar regularmente o quão bem a sua glândula tiroide está a funcionar antes e durante o tratamento com Fotivda (por exemplo, com análises ao sangue).

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro enquanto toma Fotivda:

- se tiver **falta de ar ou inchaço dos tornozelos**.

Informe o seu médico imediatamente, pois estes podem ser sintomas de insuficiência cardíaca. O seu médico monitorizará esta situação e, dependendo da gravidade, poderá reduzir a dose de Fotivda ou interromper ou parar o tratamento com Fotivda.

- se teve problemas de **hemorragia**.
O tratamento com Fotivda pode aumentar o risco de hemorragia. Se tiver problemas de hemorragia (com estômago doloroso e inchado (abdómen), vômitos de sangue, tosse com sangue, fezes negras, sangue na urina, dor de cabeça ou alterações no estado mental), informe o seu médico imediatamente. O tratamento com Fotivda pode ter de ser interrompido temporariamente.
- se as análises laboratoriais mostrarem que existe **proteína na urina**.
O seu médico irá monitorizá-lo no início e durante o tratamento. Dependendo dos resultados, o seu médico pode reduzir a dose de Fotivda, ou interromper ou parar este tratamento.
- se sofre de uma doença do cérebro, chamada **síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)**.
Informe imediatamente o seu médico se tiver sintomas como dor de cabeça, convulsões (crises), falta de energia, confusão, cegueira ou outros distúrbios visuais e neurológicos, como fraqueza num braço ou numa perna. Se a SEPR for diagnosticada, o seu médico suspenderá o tratamento com Fotivda.
- se a **pele nas palmas das mãos e as solas dos pés** ficarem secas, rachadas ou descamadas ou com comichão ou formigueiro.
Estes podem ser sintomas de uma condição chamada reação da pele pé-mão. O seu médico irá tratar a doença e, dependendo da gravidade, o médico poderá reduzir a sua dose de Fotivda, ou interromper ou parar este tratamento.
- se tem sintomas de **perfuração ou formação de fístula gastrointestinal** (desenvolvimento de um orifício no estômago ou no intestino ou passagens anormais que se formam entre as partes do intestino), tais como dor de estômago intensa, calafrios, febre, náuseas, vômitos ou obstrução intestinal dolorosa, diarreia ou sangramento retal.
O seu médico irá monitorizá-lo regularmente para estes sintomas durante o seu tratamento com Fotivda.
- se necessitar de uma **operação ou outra forma de cirurgia**.
O seu médico pode recomendar que interrompa temporariamente o uso de Fotivda se tiver uma operação ou cirurgia, uma vez que poderá afetar a cicatrização de feridas.

Crianças e adolescentes

Não dê Fotivda a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Este medicamento não foi estudado em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Fotivda

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e outros medicamentos que comprou sem receita médica.

Fotivda pode funcionar menos bem quando tomado com alguns medicamentos. Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos; este pode decidir mudar a medicação:

- dexametasona (um corticosteroide para reduzir a inflamação e tratar distúrbios do sistema imunológico);
- rosuvastatina (um medicamento utilizado para ajudar a reduzir os níveis de colesterol no sangue);
- fenobarbital, fenitoína, carbamazepina (utilizados no tratamento da epilepsia);
- nafcilina, rifampicina, rifabutina, rifapentina (antibióticos);

- hipericão (também conhecido como *Hypericum perforatum*, um remédio à base de plantas utilizado para o tratamento da depressão e ansiedade), na medida em que este medicamento à base de plantas não deve ser utilizado ao mesmo tempo que Fotivda.

Gravidez, amamentação e fertilidade

- **Não tome Fotivda se estiver grávida.** Informe o seu médico que irá discutir consigo os riscos de tomar Fotivda para si e para o seu filho
- Tanto você como o seu parceiro devem utilizar **contraceção eficaz**. Se você ou o seu parceiro estiverem a tomar contraceptivos hormonais (a pílula, um implante ou um adesivo), **deve utilizar um método de barreira adicional** ao longo do tratamento e durante um mês depois de concluir o tratamento.
- **Não amamente durante o tratamento com Fotivda**, pois não se sabe se o componente ativo de Fotivda passa para o leite materno. Fale com o seu médico se já está a amamentar.
- Fale com o seu médico quando estiver a planear um bebé, uma vez que Fotivda pode afetar a **fertilidade** de homens e mulheres.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Fotivda pode ter efeitos indesejáveis que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Evite conduzir ou utilizar máquinas se se sentir fraco, cansado ou tonto. Consulte também a secção 4 “Possíveis efeitos indesejáveis”.

Fotivda contém tartrazina (E102)

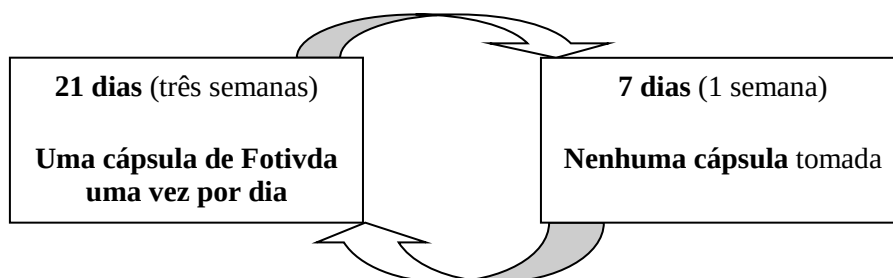
A tinta de impressão utilizada em Fotivda 890 microgramas cápsulas contém tartrazina (E102), que pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Fotivda

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose recomendada

A dose recomendada é uma cápsula de Fotivda 1340 microgramas, tomada uma vez por dia durante 21 dias (3 semanas), seguida de um período de 7 dias (1 semana) em que não são tomadas cápsulas. Este esquema é repetido em ciclos de 4 semanas.



O seu médico irá verificá-lo regularmente e, normalmente, continuará a tomar Fotivda enquanto este funcionar e não sofrer efeitos indesejáveis inaceitáveis.

Dose reduzida

No caso de ser afetado por efeitos indesejáveis graves, o seu médico pode decidir interromper a terapêutica com Fotivda e/ou diminuir a dose para:

Uma cápsula de Fotivda 890 microgramas, tomada uma vez por dia durante 21 dias (3 semanas), seguida de um período de 7 dias (1 semana), em que não são tomadas cápsulas.

Este esquema é repetido em ciclos de 4 semanas.

Problemas no fígado

Se tiver **problemas hepáticos**, o seu médico pode reduzir a frequência com que toma a dose para dias alternados (ou seja, uma cápsula de 1340 microgramas em dias alternados).

Fotivda com alimentos e bebidas

Fotivda deve ser tomado com um copo de água e pode ser tomado com ou sem alimentos. Engula a cápsula inteira. Não mastigue, dissolva ou abra a cápsula antes de engolir.

Se tomar mais Fotivda do que deveria

Informe imediatamente o seu médico se tiver tomado mais do que a dose prescrita de 1 cápsula por dia.

Tomar demasiado Fotivda faz com que os efeitos indesejáveis sejam mais prováveis ou se tornem mais graves, sobretudo a tensão arterial elevada. Obtenha **ajuda médica de imediato** se sentir confusão, alterações do estado mental ou dores de cabeça. Todos estes são sintomas da hipertensão arterial.

Caso se tenha esquecido de tomar Fotivda

Se se esqueceu de tomar uma cápsula, **não** tome uma cápsula de substituição. Continue a tomar a dose seguinte à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma cápsula que se esqueceu de tomar.

Se vomitar depois de tomar Fotivda, **não** tome uma cápsula de substituição. Continue a tomar a dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar Fotivda

Só deixe de tomar este medicamento se o seu médico lho indicar. Se parar de tomar as cápsulas, o seu estado pode piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

A **tensão arterial alta** é o efeito indesejável mais grave e muito frequente (ver também na secção 2 “Advertências e precauções”).

Informe imediatamente o seu médico se pensa que tem **tensão arterial alta**. Os sintomas incluem dores de cabeça graves, visão turva, falta de ar, alterações do estado mental, como sentir-se ansioso, confuso ou desorientado.

O seu médico irá verificar a sua tensão arterial regularmente durante o tratamento com Fotivda. Se desenvolver hipertensão arterial, o seu médico pode prescrever um medicamento para tratar a tensão arterial elevada, reduzir a dose de Fotivda ou interromper o tratamento com Fotivda.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 doente em cada 10)

- Dificuldade em falar

- Diarreia
- Perda de apetite; perda de peso
- Dor de cabeça
- Dificuldades respiratórias; falta de ar durante a prática de exercício; tosse
- Cansaço; fraqueza invulgar; dor (incluindo na boca, ossos, extremidades, partes laterais do corpo, virilhas, tumor)
- Inflamação da boca; ligeira dor ou desconforto na boca; sensação de enjoo; dor, desconforto e compressão no estômago
- Síndrome mão-pé com vermelhidão, inchaço, dormência da pele e descamação da pele nas palmas e solas
- Dor de costas
- Cansaço e falta de energia

Frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 10)

- Glândula tireoide pouco ativa (hipotireoidismo), que pode causar sintomas como cansaço, letargia, fraqueza muscular, ritmo cardíaco lento, aumento de peso
- Incapaz de dormir
- Danos nervosos, incluindo dormência, formiguelo, pele sensível ou entorpecimento e fraqueza nos braços e pernas
- Problemas de visão, incluindo visão turva
- Batimentos cardíacos rápidos; aperto do peito; ataque cardíaco/fluxo sanguíneo reduzido para o coração; coágulo sanguíneo numa artéria (vaso sanguíneo)
- Coágulo sanguíneo no pulmão. Os sintomas incluem tosse, dor de peito, falta de ar súbita ou tossir sangue
- Coágulo sanguíneo numa veia profunda, como na perna
- Tensão arterial muito alta, que pode causar um AVC; vermelhidão da pele
- Hemorragia nasal; corrimento nasal; nariz entupido
- Flatulência; azia; dificuldade e dor ao engolir; garganta inflamada; estômago dilatado; língua inchada e dolorosa; gengivas inflamadas dolorosas e/ou com sangue
- Mudanças de paladar ou perda de paladar
- Tonturas, zumbido nos ouvidos; tonturas e uma sensação de rotação (vertigens)
- Hemorragia, por exemplo, no cérebro, da boca, gengivas, pulmões, estômago, úlceras intestinais, genitais femininos, ânus, glândula suprarrenal
- Tossir sangue; vomitar sangue
- Palidez e cansaço devido a sangramento excessivo
- Estar mal disposto; indigestão; prisão de ventre; boca seca
- Comichão na pele; erupções na pele; comichão no corpo; descamação da pele; pele seca; perda de cabelo; vermelhidão da pele, incluindo mãos e corpo; acne
- Febre; dor no peito; inchaço dos pés e das pernas; calafrios e temperatura corporal baixa
- Dor nas articulações; dor muscular
- Aumento da quantidade de proteína na urina
- Resultados anormais da análise ao sangue para fígado, pâncreas e tireoide; perda de peso
- Inflamação do pâncreas que causa dor de estômago grave, a qual se pode espalhar para as costas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 100)

- Erupções cutâneas com pus; infecções fúngicas
- Nódos negros fáceis, hemorragia na pele
- Glândula tireoide hiperativa (que pode causar sintomas como aumento do apetite, perda de peso, intolerância ao calor, aumento da transpiração, tremores, batimento cardíaco rápido); glândula tireoide aumentada
- Aumento do número de glóbulos vermelhos
- Perda de memória
- Redução temporária do fluxo sanguíneo para o cérebro
- Olhos com lacrimação
- Ouvidos tapados

- Ausência de fluxo sanguíneo através dos vasos sanguíneos do coração
- Úlcera péptica no intestino delgado
- Pele vermelha, inchada e com feridas; pele com bolhas; transpiração excessiva; urticária
- Fraqueza muscular
- Inchaço ou irritação das mucosas
- Eletrocardiograma (ECG) anormal, batimento cardíaco rápido e/ou irregular
- Insuficiência cardíaca. Os sintomas incluem falta de ar ou inchaço dos tornozelos. Inchaço dos pulmões causados por acumulação de líquidos

Raros (podem afetar até 1 pessoa em cada 1000)

- Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR). Os sintomas incluem dor de cabeça, convulsões, falta de energia, confusão, cegueira ou outros distúrbios visuais e neurológicos

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Fotivda

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fotivda

Fotivda 890 microgramas cápsulas

A substância ativa é o tivozanib. Cada cápsula contém cloridrato de tivozanib, mono-hidratado equivalente a 890 microgramas de tivozanib.

Os outros componentes são:

- *Conteúdo da cápsula*: manitol, estearato de magnésio.
- *Invólucro da cápsula*: gelatina, dióxido de titânio (E171), índigo carmim (E132), óxido de ferro amarelo (E172).
- *Tinta de impressão, amarela*: goma laca, propilenoglicol, solução forte de amoníaco, dióxido de titânio (E171), lago de alumínio de tartrazina (E102) (ver secção 2 “Fotivda contém tartrazina (E102)”).
- *Tinta de impressão, azul*: goma laca, propilenoglicol, solução forte de amoníaco, índigo carmim, lago de alumínio (E102).

Fotivda 1340 microgramas cápsulas

A substância ativa é o tivozanib. Cada cápsula contém cloridrato de tivozanib, mono-hidratado equivalente a 1340 microgramas de tivozanib.

Os outros componentes são:

- *Conteúdo da cápsula:* manitol, estearato de magnésio.
- *Invólucro da cápsula:* gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172).
- *Tinta de impressão, azul:* goma laca, propilenoglicol, solução forte de amoníaco, índigo carmim, lago de alumínio (E132).

Qual o aspeto de Fotivda e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Fotivda 890 microgramas têm uma cabeça opaca azul escura e corpo opaco amarelo brilhante, com “TIVZ” impresso a tinta amarela na cabeça e com “LD” no corpo a tinta azul escura.

As cápsulas de Fotivda 1340 microgramas têm uma cabeça opaca amarelo brilhante e corpo opaco amarelo brilhante, com “TIVZ” impresso a tinta azul escura na cabeça e com “SD” no corpo a tinta azul escura.

Fotivda 890 microgramas e Fotivda 1340 microgramas estão disponíveis como embalagens de 21 cápsulas em frascos de HDPE com fecho resistente à abertura por crianças.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.