

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fotivda 890 microgramos cápsulas duras
Fotivda 1340 microgramos cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fotivda 890 microgramos cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene tivozanib hidrocloreuro monohidrato, equivalente a 890 microgramos de tivozanib.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene trazas de tartrazina (E102) (8-12 % de la composición de la tinta de impresión amarilla) (ver sección 4.4).

Fotivda 1340 microgramos cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene tivozanib hidrocloreuro monohidrato, equivalente a 1340 microgramos de tivozanib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Fotivda 890 microgramos cápsulas duras

Cápsula dura con tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color amarillo brillante, con la impresión en tinta amarilla “TIVZ” en la tapa y con tinta azul oscuro “LD” en el cuerpo.

Fotivda 1340 microgramos cápsulas duras

Cápsula dura con tapa opaca de color amarillo brillante y cuerpo opaco de color amarillo brillante, con la impresión en tinta azul oscuro “TIVZ” en la tapa y con tinta azul oscuro “SD” en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fotivda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado y para pacientes adultos que nunca hayan recibido inhibidores del VEGFR ni de la vía mTOR, tras la progresión de la enfermedad después de un tratamiento previo con terapia con citocinas para CCR avanzado.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Fotivda debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos.

Posología

La dosis recomendada de tivozanib es de 1340 microgramos una vez al día durante 21 días, seguido por un periodo de descanso de 7 días, para dar lugar a un ciclo de tratamiento completo de 4 semanas.

Esta pauta de tratamiento debe continuarse mientras se observe beneficio clínico o hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

No se debe tomar más de una dosis de Fotivda al día.

Modificación de la dosis

La aparición de efectos adversos puede precisar la interrupción temporal y/o la reducción de la dosis del tratamiento con tivozanib (ver sección 4.4). En el estudio pivotal, la dosis se redujo en el caso de acontecimientos de grado 3 y se interrumpió en los de grado 4.

Cuando sea necesaria la reducción de la dosis, puede reducirse a 890 microgramos una vez al día con la pauta de tratamiento normal de 21 días seguido por un periodo de descanso de 7 días.

Dosis omitidas

En caso de que se omita una dosis, no se debe tomar una dosis de sustitución para compensar una dosis olvidada. La siguiente dosis se debe tomar a la siguiente hora programada.

En caso de vómitos, no se debe tomar una dosis de sustitución; la dosis siguiente se debe tomar a la siguiente hora programada.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tivozanib en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. No hay uso relevante de tivozanib en la población pediátrica en la incidencia de carcinoma de células renales avanzado.

Población de edad avanzada

No es necesario ajuste de la dosis en pacientes de 65 años o más (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). Se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la experiencia limitada y en pacientes sometidos a diálisis, porque no hay experiencia con tivozanib en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

En todos los pacientes se deben evaluar las pruebas función hepática, como la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la bilirrubina y la fosfatasa alcalina (FA), para determinar la función hepática antes de comenzar y durante el tratamiento con tivozanib.

No se recomienda tivozanib en pacientes con insuficiencia hepática grave. A los pacientes con insuficiencia hepática moderada solo se les debe administrar una cápsula de tivozanib 1340 microgramos en días alternos, puesto que podrían tener aumento del riesgo de reacciones adversas debido al aumento de la exposición con la dosis de 1340 microgramos cada día (ver sección 4.4 y sección 5.2). No es necesario el ajuste de la dosis cuando se administra tivozanib a pacientes con insuficiencia hepática leve. Tivozanib se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, con monitorización estrecha de su tolerabilidad.

Forma de administración

Fotivda es para uso por vía oral.

Fotivda puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2). Las cápsulas se deben tragar enteras con un vaso de agua y no se deben abrir.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración conjunta con medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipertensión

En estudios clínicos con tivozanib, se ha producido hipertensión (incluida hipertensión intensa persistente) (ver sección 4.8). En aproximadamente un tercio de los pacientes, se desarrolló hipertensión dentro de los primeros 2 meses de tratamiento. La presión arterial se debe controlar bien antes de comenzar tratamiento con tivozanib. Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes en cuanto a hipertensión y tratarse, según sea necesario, con tratamiento antihipertensivo de acuerdo con la práctica médica habitual. En caso de hipertensión persistente a pesar del uso de tratamiento antihipertensivo, la dosis de tivozanib debe reducirse o el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a una dosis más baja, una vez que la presión arterial esté controlada, de acuerdo con el juicio clínico (ver sección 4.2). Se debe valorar la suspensión del tratamiento en casos de hipertensión grave persistente, síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver a continuación) u otras complicaciones de la hipertensión. Cuando el tratamiento con tivozanib se interrumpa o se suspenda, los pacientes que reciban medicamentos antihipertensivos deben ser vigilados, por si se observa hipotensión.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

En estudios clínicos con tivozanib, se han producido acontecimientos tromboembólicos arteriales (ver sección 4.8). Entre los factores de riesgo de ATA se encuentran las enfermedades malignas, edad >65 años, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia y enfermedad tromboembólica previa. No se ha estudiado tivozanib en pacientes que habían tenido un ATA dentro de los 6 meses anteriores al inicio del estudio clínico. Tivozanib debe usarse con precaución en pacientes que tienen riesgo de o antecedentes de esos acontecimientos (como infarto de miocardio, ictus).

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En estudios clínicos con tivozanib, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos (ATV), como embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda (ver sección 4.8). Entre los factores de riesgo de ATV están cirugía mayor, traumatismo múltiple, ATV previo, enfermedad avanzada, obesidad, insuficiencia cardíaca o respiratoria e inmovilidad prolongada. No se ha estudiado tivozanib en pacientes que habían tenido un ATV dentro de los 6 meses anteriores al inicio del estudio clínico. La decisión de tratamiento, especialmente en pacientes con riesgo de ATV, debe basarse en la evaluación individual del beneficio/riesgo para el paciente.

Insuficiencia cardíaca

En estudios clínicos con tivozanib como monoterapia para el tratamiento de pacientes con CCR, se ha notificado insuficiencia cardíaca (ver sección 4.8). Se deben vigilar periódicamente los signos o síntomas de insuficiencia cardíaca a lo largo del tratamiento con tivozanib. El manejo de los acontecimientos de insuficiencia cardíaca puede precisar la interrupción transitoria o la suspensión definitiva y/o la reducción de la dosis del tratamiento con tivozanib, además del tratamiento de las posibles causas subyacentes de insuficiencia cardíaca, p. ej., hipertensión.

Hemorragia

En estudios clínicos con tivozanib, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (ver sección 4.8). Tivozanib debe usarse con precaución en pacientes que tienen riesgo de o antecedentes de hemorragia. Si cualquier hemorragia precisa intervención médica, debe interrumpirse transitoriamente el tratamiento con tivozanib.

Proteinuria

Se ha notificado proteinuria en estudios clínicos con tivozanib (ver sección 4.8). Se recomienda la vigilancia de la proteinuria antes del inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. En pacientes que desarrollen proteinuria de grado 2 ($>1,0$ - $3,4$ g/24 horas) o grado 3 ($\geq 3,5$ g/24 horas) (Criterios de Terminología Común de Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute [CTCAE del NCI]), la dosis de tivozanib tiene que reducirse o el tratamiento debe interrumpirse transitoriamente. Si el paciente desarrolla proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) debe suspenderse el tivozanib. Entre los factores de riesgo de proteinuria está la presión arterial elevada.

Hepatotoxicidad

En estudios clínicos con tivozanib, se han notificado elevaciones de ALT, AST y bilirrubina (ver sección 4.8). La mayoría de las elevaciones de AST y ALT no se acompañaron de elevaciones simultáneas de la bilirrubina. Se deben vigilar la AST, la ALT, la bilirrubina y la FA antes del inicio del tratamiento y periódicamente a lo largo del tratamiento debido al posible riesgo de hepatotoxicidad (ver sección 4.2).

No se recomienda tivozanib en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

En estudios clínicos, se confirmó un caso de SEPR después del tratamiento con tivozanib (ver sección 4.8). El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. Puede haber hipertensión leve a grave. Es necesaria la resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SEPR. Se debe suspender el tivozanib en pacientes que desarrollan signos o síntomas de SEPR. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con tivozanib en pacientes que experimentaron previamente SEPR y solo debe usarse tivozanib en estos pacientes con precaución.

Reacción cutánea mano-pie (RCMP)

En estudios clínicos con tivozanib, se ha notificado reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar). La mayoría de los acontecimientos en los cinco estudios de monoterapia en el carcinoma de células renales fueron de grado 1 o 2 de los CTC (se observaron acontecimientos de grado ≥ 3 de los CTC en <2 % de los pacientes tratados con tivozanib) y no hubo acontecimientos graves (ver sección 4.8). El manejo de los pacientes que experimentaron RCMP puede incluir tratamientos tópicos para el alivio sintomático, valorándose la interrupción transitoria y/o la reducción de la dosis de tratamiento o, en casos graves o persistentes, la suspensión definitiva del tratamiento.

Prolongación del intervalo QT

En estudios clínicos con tivozanib, se ha notificado prolongación del intervalo QT/QTc (ver las secciones 4.8 y 5.1). La prolongación del intervalo QT/QTc puede conducir a aumento del riesgo de arritmias ventriculares. Se recomienda que tivozanib se use con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas preexistentes relevantes y en los que reciben otros medicamentos que se sabe que aumentan el intervalo QT. Se recomienda la monitorización basal y periódica de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los electrolitos (p. ej., calcio, magnesio, potasio) dentro del rango normal.

Perforación/fístula gastrointestinal (GI)

Se recomienda vigilar periódicamente los síntomas de perforación o fístula GI a lo largo del tratamiento con tivozanib y que tivozanib se use con precaución en pacientes con riesgo de perforación o fístula GI.

Complicaciones en la cicatrización de las heridas

Por razones de precaución, se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con tivozanib en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos importantes. La decisión de reanudar el tratamiento con tivozanib después de la cirugía debe basarse en el juicio clínico de la cicatrización adecuada de las heridas.

Hipotiroidismo

En estudios clínicos con tivozanib, se ha notificado hipotiroidismo (ver sección 4.8). Se ha observado que se produce hipotiroidismo en cualquier momento durante el tratamiento con tivozanib, desarrollándose hasta dentro de los primeros dos meses después del inicio del tratamiento. Los factores de riesgo de hipotiroidismo incluyen antecedentes de hipotiroidismo y uso de medicamentos antitiroideos. Se debe vigilar la función tiroidea antes del inicio del tratamiento y periódicamente a lo largo del tratamiento con tivozanib. El hipotiroidismo debe tratarse de acuerdo con la práctica médica habitual.

Población de edad avanzada

Se han producido disfonía, diarrea, cansancio, disminución de peso, disminución del apetito e hipotiroidismo con más frecuencia en los pacientes ≥ 65 años. Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de que los pacientes ancianos podrían tener aumento del riesgo de reacciones adversas.

Tartrazina

Fotivda 890 microgramos cápsulas duras contiene tartrazina (E102) que puede provocar reacciones alérgicas.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Fotivda, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicación de uso concomitante

Están contraindicados los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si el paciente ya está tomando hierba de San Juan, debe dejar de tomarla antes de comenzar el tratamiento con tivozanib. El efecto inductor de la hierba de San Juan podría persistir durante al menos 2 semanas después de la suspensión del tratamiento con hierba de San Juan (ver sección 4.3).

Inductores fuertes de CYP3A4

En un estudio clínico en voluntarios sanos, la administración conjunta de una dosis única de 1340 microgramos de tivozanib con un inductor fuerte de CYP3A4 en el estado estacionario (rifampicina 600 mg una vez al día) disminuyó la semivida promedio de tivozanib de 121 a 54 horas, lo que se asoció a una disminución del $AUC_{0-\infty}$ de la dosis única del 48 % en comparación con la $AUC_{0-\infty}$ en ausencia de rifampicina. Los valores promedio de $C_{máx}$ y AUC_{0-24h} no se vieron significativamente afectados (aumento del 8 % y disminución del 6 %, respectivamente). No se han estudiado los efectos clínicos de los inductores fuertes de CYP3A4 sobre la dosis diaria repetida de tivozanib, pero podrían reducirse potencialmente el tiempo promedio hasta alcanzar el estado estacionario y la concentración sérica promedio en el estado estacionario, debido a la reducción de la semivida. Se recomienda que la administración concomitante de tivozanib con inductores fuertes de CYP3A4, si se emplea, se lleve a cabo con precaución.

No se espera que los inductores moderados de CYP3A4 tengan un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a tivozanib.

Inhibidores de CYP3A4

En un estudio clínico en voluntarios sanos, la administración conjunta de tivozanib con un inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol (400 mg una vez al día), no tuvo influencia sobre las concentraciones séricas de tivozanib ($C_{máx}$ o AUC); por tanto, es poco probable que la exposición a tivozanib se vea alterada por los inhibidores de CYP3A4.

Medicamentos cuya absorción intestinal está limitada por la BCRP

Tivozanib inhibe a la proteína transportadora BCRP *in vitro*, pero se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo (ver sección 5.2). Es necesario tener precaución si se administra de forma conjunta

tivozanib con rosuvastatina. Alternativamente, se debe considerar una estatina no sujeta a absorción intestinal limitada por BCRP. Los pacientes que tomen un sustrato de BCRP oral, con una interacción de reflujo clínicamente relevante en el intestino, se deben asegurar de que exista un intervalo de tiempo adecuado (p. ej., 2 horas) entre la administración de tivozanib y el sustrato de BCRP.

Anticonceptivos

Actualmente se desconoce si tivozanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que estén usando anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera (ver sección 4.6).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en varones y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas mientras reciben tivozanib. Las parejas (mujeres) de pacientes varones que reciben tivozanib deben evitar también el embarazo. Deben usar métodos anticonceptivos eficaces los pacientes varones y mujeres y sus parejas durante el tratamiento y durante al menos un mes después de terminar el tratamiento. Actualmente se desconoce si tivozanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que estén usando anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tivozanib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No debe usarse tivozanib durante el embarazo. Si se usa tivozanib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras recibe tivozanib, debe explicarse a la paciente el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si tivozanib se excreta en la leche materna, pero existe esa posibilidad. Debido a la posibilidad de reacciones adversas mediadas por tivozanib en lactantes, se debe interrumpir la lactancia mientras la mujer recibe tivozanib.

Fertilidad

Los estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con tivozanib (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tivozanib podría tener una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución cuando conduzcan o usen máquinas si experimentan astenia, cansancio y/o mareos durante el tratamiento con tivozanib (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han evaluado los datos agrupados de 674 pacientes con CCR avanzado que siguieron recibiendo tivozanib como tratamiento inicial del ensayo en los cinco estudios pivotaes de monoterapia en el CCR, en la valoración global de la seguridad y tolerabilidad de tivozanib.

La reacción adversa grave más importante es la hipertensión.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado incluyen hipertensión (47,6 %), disfonía (26,9 %), cansancio (25,8 %) y diarrea (25,5 %).

En los cinco estudios pivotaes de monoterapia en el CCR, se suspendió tivozanib en un total de 20 pacientes (3 %) debido a reacciones adversas, generalmente por hipertensión (0,4 %), hipertensión

grave persistente (0,3 %) o infarto agudo de miocardio (0,3 %). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a reducción de la dosis/interrupción de tivozanib fueron hipertensión (4,7 %), diarrea (3,1 %), cansancio (1,8 %).

En los pacientes que recibieron tivozanib como tratamiento inicial, hubo tres reacciones adversas con resultado de muerte; una fue hipertensión no controlada en el contexto de una sospecha de sobredosis (ver sección 4.9) y dos se notificaron simplemente como muertes.

Tabla de reacciones adversas

Se agruparon las reacciones adversas que se produjeron en pacientes que siguieron recibiendo tivozanib como tratamiento inicial en el ensayo en los cinco estudios de monoterapia en el CCR y se enumeran a continuación de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas (se presentan utilizando las frecuencias de acontecimientos adversos de cualquier causa)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			Infecciones fúngicas Erupción pustulosa		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Trombocitopenia Elevación de la hemoglobina		
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo	Hipertiroidismo Bocio ¹		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Anorexia			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Neuropatía periférica ² Mareos Disgeusia ³	Accidente isquémico transitorio Deterioro de la memoria ⁴	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ⁵	
Trastornos oculares		Deterioro de la visión ⁶	Incremento del lagrimeo		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Acúfenos	Congestión del oído		
Trastornos cardíacos		Infarto (agudo) / isquemia de miocardio ⁷ Angina de pecho Taquicardia ⁸	Edema pulmonar Insuficiencia arterial coronaria Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma		

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipertensión	Hemorragia ⁹ Tromboembolia arterial ¹⁰ Tromboembolia venosa ¹¹ Hipertensión grave persistente ¹² Rubor ¹³			Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ¹⁴ Disfonía Tos	Epistaxis Rinorrea Congestión nasal			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ¹⁵ Náuseas Diarrea Estomatitis ¹⁶	Pancreatitis ¹⁷ Disfagia ¹⁸ Vómitos Enfermedad por reflujo gastroesofágico Distensión abdominal Glositis ¹⁹ Gingivitis ²⁰ Dispepsia Estreñimiento Sequedad de boca Flatulencia	Úlcera duodenal		
Trastornos hepatobiliares		Elevación de ALT / AST ²¹ Elevación de gamma glutamiltransferasa Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar / Reacción cutánea palmoplantar (EPP/RCP)	Exfoliación cutánea Eritema ²² Prurito ²³ Alopecia Exantema ²⁴ Acné ²⁵ Piel seca	Urticaria Dermatitis ²⁶ Hiperhidrosis Xerodermia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Artralgias Mialgias Dolor torácico musculoesquelético	Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria Elevación de la creatinina en sangre			

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor ²⁷ Astenia Cansancio	Dolor torácico ²⁸ Escalofríos ²⁹ Fiebre Edema periférico	Inflamación de las mucosas		
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso	Elevación de la amilasa Elevación de la lipasa Elevación de la hormona estimuladora del tiroides en sangre			

Las reacciones adversas de los estudios clínicos se presentan utilizando frecuencias de acontecimientos adversos independientemente de su causalidad.

Se han combinado los siguientes términos:

- 1 Bocio incluye bocio y bocio nodular tóxico
- 2 Neuropatía periférica, que incluye hiperestesia, hipoestesia, mononeuropatía, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y parestesia
- 3 Disgeusia, que incluye ageusia, disgeusia e hipogeusia
- 4 Deterioro de la memoria, que incluye amnesia y deterioro de la memoria
- 5 El SEPR no se observó en pacientes tratados con tivozanib en los cinco estudios de monoterapia en el CCR. Un paciente experimentó SEPR de grado 4 e hipertensión en el estudio AV-951-09-901.
- 6 Deterioro de la visión, que incluye reducción de la agudeza visual, visión borrosa y deterioro visual
- 7 Infarto (agudo) de miocardio / isquemia, que incluye infarto agudo de miocardio, isquemia e infarto de miocardio
- 8 Taquicardia, que incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia y taquicardia paroxística
- 9 Hemorragia, que incluye hemorragia suprarrenal, hemorragia anal, hemorragia de cérvix y uterina, hemorragia en úlcera duodenal, hemorragia gingival, hematemesis, hemoptisis, anemia hemorrágica, gastritis erosiva hemorrágica, ictus hemorrágico, hemorragia bucal, hemorragia pulmonar y hemorragia de las vías respiratorias
- 10 Tromboembolia arterial, que incluye infarto agudo de miocardio, trombosis arterial, trombosis arterial ilíaca, ictus isquémico, infarto de miocardio y accidente isquémico transitorio
- 11 Tromboembolia venosa, que incluye trombosis venosa profunda, embolia venosa y embolia pulmonar
- 12 Hipertensión grave persistente, que incluye crisis hipertensiva
- 13 Rubor, que incluye rubor y sofoco
- 14 Disnea, que incluye disnea y disnea de esfuerzo
- 15 Dolor abdominal, que incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y rigidez abdominal
- 16 Estomatitis, que incluye malestar oral, trastorno oral y estomatitis
- 17 Pancreatitis, que incluye pancreatitis y pancreatitis aguda
- 18 Disfagia, que incluye disfagia, odinofagia y dolor orofaríngeo
- 19 Glositis, que incluye glositis y glosodinia
- 20 Gingivitis, que incluye hemorragia gingival, trastorno gingival, dolor gingival y gingivitis
- 21 Elevación de alanina aminotransferasa (ALT) / elevación de aspartato aminotransferasa (AST), que incluye elevación de ALT y AST
- 22 Eritema, que incluye eritema, eritema generalizado y eritema palmar
- 23 Prurito, que incluye prurito generalizado y prurito
- 24 Exantema, que incluye exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema maculopapuloso, exantema papuloso y exantema pruriginoso
- 25 Acné, que incluye acné y dermatitis acneiforme
- 26 Dermatitis, que incluye dermatitis y dermatitis bullosa
- 27 Dolor, que incluye dolor óseo, dolor oncológico, dolor en la fosa renal, dolor inguinal, dolor bucal, dolor, dolor en las extremidades y dolor tumoral
- 28 Dolor torácico, que incluye dolor torácico y dolor torácico no cardíaco
- 29 Escalofríos, que incluyen escalofríos e hipotermia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipertensión

Se notificó hipertensión como reacción adversa en el 47,6 % de los pacientes que recibieron tivozanib como tratamiento inicial; en el 23,0 %, la hipertensión fue de grado ≥ 3 de los CTC. La hipertensión grave persistente ('crisis hipertensiva') fue una reacción adversa en el 1,0 %, de grado 3 de los CTC o

mayor en el 0,9 %. Un paciente falleció como consecuencia de hipertensión no controlada en el contexto de sospecha de sobredosis.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se confirmó un SEPR (también conocido como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible [SLPR]) en un paciente sin CCR después de aproximadamente 8 semanas con tivozanib. El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. Puede haber hipertensión leve a grave (ver sección 4.4).

Tromboembolismo venoso

Se notificó embolismo pulmonar en pacientes (0,7 %) que recibieron tivozanib como tratamiento inicial en los cinco estudios centrales de monoterapia en el CCR, siendo la mayoría de grado ≥ 3 de los CTC (ver sección 4.4). Se notificó también trombosis venosa profunda en dos pacientes (0,3 %) y fue de grado ≥ 3 de los CTC en un paciente (0,1 %) que recibió tratamiento inicial con tivozanib.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Las reacciones adversas tromboembólicas arteriales en los pacientes que recibieron tivozanib como tratamiento inicial fueron ictus isquémico (1,0 %), infarto de miocardio (0,7 %), accidente isquémico transitorio (0,7 %) e infarto agudo de miocardio (0,4 %), siendo en su mayoría de grado al menos 3 de los CTC más trombosis de la arteria ilíaca (0,1 %). No hubo muertes debidas a reacciones adversas tromboembólicas arteriales en los que recibieron tivozanib como tratamiento inicial, pero un infarto de miocardio en un paciente que recibió tivozanib en segunda línea tuvo un desenlace mortal.

Insuficiencia cardíaca

Se notificó edema pulmonar en dos pacientes (0,3 %) que recibieron tivozanib como tratamiento inicial en los cinco estudios pivotaes de monoterapia en el CCR. Ambos acontecimientos fueron de grado 3 de los CTC (ver sección 4.4).

Prolongación de QT/QTc

Se notificó prolongación de QT en dos pacientes (grado 2 y grado 3 de los CTC) en el estudio de seguridad cardíaca de tivozanib y ninguna reacción se consideró grave (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Hipotiroidismo

Se notificó hipotiroidismo como reacción adversa en el 5,6 % de los pacientes durante el tratamiento inicial y fue de grado 2 de los CTC o inferior en todos los casos. Se notificó como grave en un paciente.

Hemorragia

Se notificaron reacciones adversas relacionadas con hemorragia en los estudios de monoterapia principales durante el tratamiento inicial (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Dos pacientes recibieron dosis excesivas de tivozanib durante los estudios de monoterapia. Un paciente con antecedentes de hipertensión experimentó hipertensión no controlada agravada que fue mortal después de tomar 3 dosis de 1340 microgramos de tivozanib en un día (total, 4020 microgramos). No experimentó ninguna reacción adversa el segundo paciente que tomó 2 dosis de 1340 microgramos de tivozanib en un día (total, 2680 microgramos).

La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar tratamiento con tivozanib y debe vigilarse a los pacientes en cuanto a hipertensión durante el tratamiento (ver sección 4.4).

En casos de sospecha de sobredosis, debe suspenderse tivozanib y debe vigilarse al paciente en cuanto a hipertensión y tratarse como sea necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. No hay tratamiento específico ni antídoto para la sobredosis de tivozanib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína-quinasa, código ATC: L01EK03

Mecanismo de acción

Tivozanib bloquea de forma potente y selectiva los 3 receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y se ha demostrado que bloquea diversas respuestas bioquímicas y biológicas inducidas por VEGF *in vitro*, incluida la fosforilación inducida por el ligando de VEGF de los tres VEGFR 1, 2 y 3 y la proliferación de las células endoteliales humanas. La siguiente quinasa inhibida con más potencia es c-kit que es 8 veces menos sensible a la inhibición por tivozanib en comparación con VEGFR 1, 2 y 3. VEGF es un potente factor mitógeno que desempeña un papel fundamental en la angiogénesis y la permeabilidad vascular de los tejidos tumorales. Al bloquear la activación de VEGFR inducida por VEGF, tivozanib inhibe la angiogénesis y la permeabilidad vascular en tejidos tumorales, conduciendo a inhibición del crecimiento tumoral *in vivo*.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha estudiado la eficacia de tivozanib en el tratamiento del CCR avanzado en el siguiente estudio clínico aleatorizado.

Estudio AV-951-09-301

Este estudio clínico controlado fue un estudio fase 3 multicéntrico, abierto, internacional, aleatorizado, para comparar tivozanib con sorafenib en pacientes con CCR avanzado. Quinientos diecisiete (517) pacientes con CCR recurrente o metastásico con un componente de células claras fueron aleatorizados (1:1) a recibir tivozanib 1340 microgramos una vez al día en una pauta de 3 semanas con tratamiento seguidas por 1 semana sin tratamiento (pauta 3/1) o sorafenib 400 mg dos veces al día. El estudio incluyó a pacientes que se habían sometido a nefrectomía previa y que bien no habían recibido ningún tratamiento previo o no más de un tratamiento sistémico previo en el contexto metastásico (inmunoterapia/quimioterapia); no se permitía el tratamiento previo con VEGF o tratamiento dirigido frente a la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR). Se permitía el cambio al grupo de tivozanib ante progresión definida por los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) con sorafenib de acuerdo con el protocolo en un estudio de extensión separado.

La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según revisión radiológica independiente enmascarada; entre las variables secundarias clave estaban la supervivencia global (SG) y la tasa de respuestas objetivas (TRO) según revisión radiológica independiente.

La población con intención de tratar (ITT) incluyó a 517 pacientes, 260 aleatorizados a tivozanib y 257 aleatorizados a sorafenib. Las características basales y demográficas basales estuvieron generalmente bien equilibradas en los grupos de tivozanib y sorafenib con respecto a edad (media de edad, 58,2 frente a 58,4 años, respectivamente), sexo (71,2 % frente a 73,5 % varones, respectivamente), raza (95,8 % frente a 96,9 % blancos, respectivamente), región geográfica (88,1 % frente a 88,7 % de Europa Central/Oriental, respectivamente) y tratamiento previo para CCR metastásico (69,6 % frente a 70,8 % sin tratamiento previo, respectivamente). Para el 30 % de los pacientes que recibieron tratamiento previo, el tratamiento predominante era interferón alfa como monoterapia que fue recibido por 75 pacientes en el grupo de tivozanib y 62 pacientes en el grupo de sorafenib.

Tivozanib mostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP y la TRO respecto a sorafenib mediante revisión radiológica independiente (Tabla 2 y Figura 1).

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión, revisión radiológica independiente (Población de IDT)

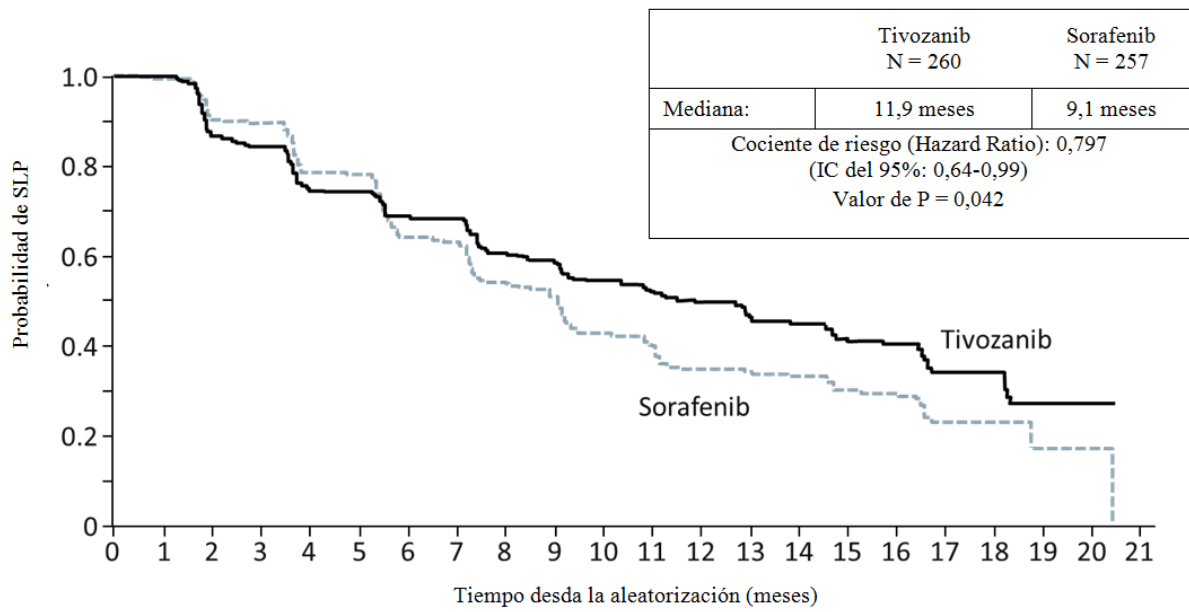


Tabla 2: Análisis de la eficacia mediante revisión radiológica independiente (población de IDT)

	Tivozanib		Sorafenib		Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC del 95 %)	Valor de P (prueba de orden logarítmico)
	N	Mediana (IC del 95 %)	N	Mediana (IC del 95 %)		
Supervivencia libre de progresión [mediana, meses (IC del 95 %)], población de IDT	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
Tasa de respuestas objetivas (IC del 95 %), población de IDT	N=260	33,1 % (27,4, 39,2)	N=257	23,3 % (18,3, 29,0)		0,014 ^c
Supervivencia libre de progresión, subgrupo sin tratamiento previo para el CCR metastásico [mediana, meses (IC del 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
Supervivencia libre de progresión, subgrupo con un tratamiento previo para enfermedad metastásica [mediana, meses (IC del 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 Cociente de riesgo (Hazard Ratio) para el grupo de tivozanib frente al grupo de sorafenib, basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Los factores de estratificación son el número de tratamientos previos (0 o 1) y el número de localizaciones metastásicas/órganos afectados (1 o ≥ 2). Suponiendo riesgos proporcionales, un cociente de riesgo menor de 1 indica una reducción en el cociente de riesgo a favor de tivozanib.

^b valor de p basado en prueba de orden logarítmico estratificada. Los factores de estratificación son el número de tratamientos previos (0 o 1) y el número de localizaciones metastásicas/órganos afectados (1 o ≥ 2).

^c valor de p basado en estadístico de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado. Los factores de estratificación son el número de tratamientos previos (0 o 1) y el número de localizaciones metastásicas/órganos afectados (1 o ≥ 2).

^d Cociente de riesgo (Hazard Ratio) para los análisis de subgrupos del grupo de tivozanib frente al grupo de sorafenib, basados en un modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado. Suponiendo riesgos proporcionales, un cociente de riesgo menor de 1 indica una reducción en el cociente de riesgo a favor de tivozanib.

^e valor de p para análisis de subgrupos de acuerdo con una prueba de orden logarítmico estratificada.

La SG fue una variable secundaria en el estudio pivotal y el análisis incluyó datos de todos los pacientes aleatorizados, incluidos los que progresaron con sorafenib y cambiaron para recibir tivozanib como parte del estudio de extensión. En la población de IDT hubo una pequeña diferencia numérica entre los dos grupos en términos de supervivencia global. La mediana de SG fue de 28,2 meses (IC del 95 %, 22,5, 33,0) en el grupo de tivozanib en comparación con 30,8 meses (IC del 95 %, 28,4, 33,3) en el grupo de sorafenib (CR=1,147, p=0,276).

Población de edad avanzada

En un estudio clínico controlado (AV-951-09-301), en el que el 25 % de los pacientes que recibieron tivozanib tenían ≥ 65 años de edad, no se observaron diferencias globales en la eficacia entre los pacientes ancianos y más jóvenes (ver sección 4.2).

En los estudios principales en el CCR, alguna reacción adversa se produjo con más frecuencia en los ancianos (ver sección 4.4).

Efectos farmacodinámicos

En un estudio de seguridad cardíaca de 50 pacientes con tumores sólidos avanzados tratados con tivozanib a una dosis de 1340 microgramos al día durante 21 días, la variación media respecto a la

situación basal en el QTcF fue de 6,8 ms el día 21 de administración. El cambio máximo en el QTcF respecto al momento basal fue de 9,3 ms (IC del 90 %: 5, 13,6), que se produjo 2,5 horas después de la administración el día 21. El cambio en la tendencia central de todos los días medidos y en todos los momentos fue de 2,2 ms. Ningún sujeto tuvo una variación nueva >500 ms en el QTcF; 2 pacientes (4 %) tuvieron valores de QTcF >480 ms. Un sujeto (2 %) tuvo una variación media >60 ms respecto al momento basal en el QTcF y 6 sujetos (12 %) tuvieron un cambio de 30 ms a 60 ms respecto al momento basal (ver sección 4.4 y sección 4.8).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tivozanib en todos los subgrupos de la población pediátrica en el carcinoma avanzado de células renales (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de tivozanib, los niveles séricos máximos se alcanzan después de aproximadamente 2 a 24 horas. Después de una dosis única de 1340 microgramos, la $C_{\text{máx}}$ media fue de 10,2 a 25,2 ng/ml en los estudios en sujetos sanos y pacientes. El $AUC_{0-\text{inf}}$ con dosis única en voluntarios sanos que recibieron 1340 microgramos de tivozanib fue de 1950 a 2491 ng.h/ml. Después de la administración una vez al día de 1340 microgramos de tivozanib durante 21 a 28 días en pacientes con CCR, la $C_{\text{máx}}$ fue de 67,5 a 94,3 ng/ml y el AUC_{0-24} fue de 1180 a 1641 ng.h/ml. La exposición es proporcional a la dosis entre 890 y 1340 microgramos y relacionada con la dosis en el rango más amplio de 450 mg y 1790 microgramos. La acumulación en el estado estacionario es aproximadamente 6 a 7 veces la exposición observada a niveles de dosis única. El aclaramiento es similar entre la administración aguda y crónica, lo que indica que no hay cambios dependientes del tiempo en la FC.

Cuando se evaluó tivozanib en un estudio del efecto de los alimentos en sujetos sanos, una dieta rica en grasas disminuyó las concentraciones séricas máximas ($C_{\text{máx}}$) en un 23,4 % en comparación con la situación en ayunas. No hubo efecto de los alimentos sobre la exposición global (AUC). De acuerdo con estos datos, tivozanib puede administrarse con o sin alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

Los estudios de unión a proteínas *in vitro* han demostrado que tivozanib se une >99 % a las proteínas plasmáticas. No se observó dependencia de la concentración en la unión a las proteínas plasmáticas en el rango de 0,1 a 5 $\mu\text{mol/l}$ de tivozanib. La albúmina es el principal componente de unión a tivozanib en el plasma humano. Los estudios *in vitro* han demostrado que tivozanib no es sustrato ni inhibidor de la bomba de eflujo de múltiples fármacos, glucoproteína P. Los estudios *in vitro* sugieren que tivozanib es inhibidor de la BCRP intestinal.

Biotransformación

Los estudios de metabolismo *in vitro* han demostrado que CYP3A4 y CYP1A1 son capaces de metabolizar el tivozanib. El tivozanib inalterado es la principal forma circulante de la molécula y no se detectan metabolitos importantes en el suero a una exposición igual o mayor al 10 % de la exposición de radiactividad total. Como CYP1A1 se expresa fundamentalmente en tejidos extrahepáticos como el pulmón y el intestino, se consideró poco probable que esta isoforma participara ampliamente en el metabolismo hepático.

Los estudios *in vitro* han demostrado que los metabolitos de tivozanib pueden someterse a biotransformación mediada por UGT a través de las vías UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 y UGT1A10. La glucuronidación N directa de tivozanib fue una vía menor del metabolismo *in vitro*.

Eliminación

Después de la administración crónica de tivozanib en pacientes con CCR durante 21 días, seguidos por 7 días sin administración de tivozanib, la C_{\min} de tivozanib es aproximadamente 16,0 a 30,9 ng/ml. En estudios en los que se evaluó la fase de eliminación terminal, tivozanib tuvo una media de $t_{1/2}$ de 4,5-5,1 días. Después de una dosis oral única de [^{14}C] tivozanib, aproximadamente el 79 % de la radiactividad se recuperó en las heces y aproximadamente el 12 % se encontró en la orina como metabolitos. No se recuperó tivozanib inalterado en la orina, lo que indica que tivozanib no experimenta excreción renal. [^{14}C] tivozanib fue el material relacionado con el fármaco predominante de los encontrados en las heces. No hubo metabolitos con [^{14}C] presentes en las heces en una proporción mayor del 10 % de la dosis.

Poblaciones especiales

Edad, sexo y raza

De acuerdo con el análisis de farmacocinética de poblaciones, no hay efecto clínicamente relevante de la edad, el sexo o la raza sobre la farmacocinética de tivozanib.

Insuficiencia hepática

Los resultados de un estudio de dosis única para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de tivozanib en sujetos con insuficiencia hepática demuestran que, en todo el periodo de medición, tivozanib se eliminó más lentamente en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) o grave (Child-Pugh Clase C). La exposición a tivozanib aumentó en los pacientes con insuficiencia hepática grave (media de $\text{AUC}_{0-\infty}$ en 4,0 veces) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (media de $\text{AUC}_{0-\infty}$ en 2,6 veces). No se observó aumento significativo en la exposición en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) (media de $\text{AUC}_{0-\infty}$ en 1,2 veces). Tivozanib debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y debe reducirse la dosis a una cápsula de 1340 microgramos en días alternos. No debe usarse tivozanib en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2 y sección 4.4).

Insuficiencia renal

Se realizaron estudios clínicos con tivozanib en pacientes con CCR con una concentración sérica de creatinina ≤ 2 veces el límite superior de la normalidad, incluidos los que podían haberse sometido a nefrectomía previa. Aunque el impacto de más deterioro de la función renal sobre la disposición global de tivozanib es desconocido, un estudio clínico ha demostrado que no se excreta ningún tivozanib inalterado en la orina, lo que indica que tivozanib no experimenta excreción renal. De acuerdo con un análisis de farmacocinética de poblaciones de la exposición a tivozanib, no es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La experiencia del uso de tivozanib en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada y se aconseja precaución.

Estudios *in vitro* de CYP y UGT

Los estudios *in vitro* con tivozanib indican que no es un inductor enzimático de CYP. Los estudios *in vitro* realizados en microsomas hepáticos y hepatocitos humanos que evalúan la actividad de CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 sugirieron que tivozanib es un inhibidor débil de CYP2B6 y CYP2C8. De acuerdo con la CI_{50} *in vitro* y la C_{\max} , *in vivo*, era poco probable que tivozanib interactuara de una manera clínicamente relevante con principios activos que son metabolizados por estas vías enzimáticas.

Estudios realizados *in vitro* han demostrado que tivozanib no es un inhibidor potente de las actividades metabólicas de UGT (UDP-glucuronosiltransferasa) y son poco probables las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con medicamentos metabolizados por estas vías.

Estudios de transportadores *in vitro*

Los estudios *in vitro* han demostrado que tivozanib no es sustrato ni inhibidor de las proteínas transportadoras MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 y BSEP. Además, tivozanib no fue inhibidor de OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 o MATE2-K ni sustrato de MRP2 o BCRP *in vitro*. Tivozanib inhibe a la proteína transportadora BCRP *in vitro*, a concentraciones que es probable que restrinjan el efecto de la actividad de BCRP intestinal *in vivo*.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas, se observaron anomalías en los incisivos en crecimiento (dientes finos, frágiles, pérdida de dientes, maloclusiones) a dosis aproximadamente 2 veces mayores que la dosis equivalente humana calculada y se observó hipertrofia de la placa de crecimiento a dosis aproximadamente 0,7 a 7 veces mayores que la dosis equivalente humana calculada. Se demostró que tivozanib causa hipertrofia de la placa de crecimiento, ausencia de cuerpos lúteos activos y ausencia de folículos en maduración en monos cynomolgus a niveles de dosis que producen exposiciones equivalentes a las observadas a la dosis clínica recomendada.

Reproducción, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Tivozanib puede deteriorar la fertilidad humana. En estudios no clínicos que evalúan parámetros de emparejamiento y fertilidad en ratas macho, una dosis >2 veces mayor que la dosis clínica recomendada, produjo aumento de los pesos del epidídimo y el testículo, asociado a infertilidad. Se observaron aumentos de los pesos de los testículos a una dosis 7 veces más grande que la dosis clínica recomendada. En ratas hembra, se observó un aumento de los fetos no viables a una dosis 0,7 veces la dosis clínica recomendada, mientras que niveles de dosis ≥ 2 veces la dosis clínica recomendada produjeron infertilidad.

Se demostró que tivozanib es teratógeno, embriotóxico y fetotóxico en ratas gestantes a niveles de dosis 5 veces menores que la dosis clínica recomendada (basada en un ser humano de 60 kg). Estudios en conejas gestantes no mostraron efecto sobre la salud materna o el desarrollo embrionario a dosis aproximadamente 0,6 veces la exposición humana a la dosis recomendada.

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con tivozanib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fotivda 890 microgramos cápsulas duras

Contenido de la cápsula

Manitol

Estearato magnésico

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Carmín de índigo (E132)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión (amarilla)

Goma laca

Propilenglicol

Solución de amoníaco fuerte

Dióxido de titanio (E171)

Laca de aluminio tartrazina (E102)

Tinta de impresión (azul)
Goma laca
Propilenglicol
Solución de amoníaco fuerte
Laca de aluminio carmín de índigo (E132)

Fotivda 1340 microgramos cápsulas duras

Contenido de la cápsula
Manitol
Estearato magnésico

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión (azul)
Goma laca
Propilenglicol
Solución de amoníaco fuerte
Laca de aluminio carmín de índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco blanco de HDPE con un cierre a prueba de niños que contiene 21 cápsulas duras.
Cada envase contiene 1 frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fotivda 890 microgramos cápsulas duras
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 microgramos cápsulas duras
EU/1/17/1215/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24/08/2017
Fecha de la última renovación: 15/07/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fotivda 890 microgramos cápsulas duras
tivozanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene tivozanib hidrocloreuro monohidrato, equivalente a 890 microgramos de tivozanib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene tartrazina. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1215/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Fotivda 890 microgramos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fotivda 890 microgramos cápsulas duras
tivozanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene tivozanib hidrocloreuro monohidrato, equivalente a 890 microgramos de tivozanib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene tartrazina. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fotivda 1340 microgramos cápsulas duras
tivozanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene tivozanib hidrocloreuro monohidrato, equivalente a 1340 microgramos de tivozanib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1215/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Fotivda 1340 microgramos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fotivda 1340 microgramos cápsulas duras
tivozanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene tivozanib hidrocloreuro monohidrato, equivalente a 1340 microgramos de tivozanib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Fotivda 890 microgramos cápsulas duras Fotivda 1340 microgramos cápsulas duras tivozanib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Fotivda y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Fotivda
3. Cómo tomar Fotivda
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fotivda
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Fotivda y para qué se utiliza

El principio activo de Fotivda es tivozanib, que es un inhibidor de la proteína cinasa. Tivozanib reduce el aporte de sangre al cáncer, lo que retrasa el crecimiento y la extensión de las células cancerosas. Actúa bloqueando la acción de una proteína llamada factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El bloqueo de la acción de VEGF previene la formación de nuevos vasos sanguíneos.

Fotivda se usa para tratar a los adultos con cáncer renal avanzado. Se utiliza cuando otros tratamientos como interferón-alfa o interleucina-2 no se han usado todavía o no han sido eficaces para detener su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Fotivda

No tome Fotivda:

- Si es alérgico al tivozanib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está recibiendo hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*, un medicamento a base de plantas empleado para el tratamiento de la depresión y la ansiedad).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Fotivda:

- Si tiene **presión arterial elevada**.
Fotivda puede aumentar su presión arterial. Su médico vigilará su presión arterial periódicamente y, si es demasiado alta, podría darle un medicamento para reducirla o decidir la reducción de su dosis de Fotivda. Sin embargo, si su presión arterial sigue siendo demasiado alta, su médico puede decidir interrumpir o detener el tratamiento con Fotivda. Si ya está tomando un medicamento para tratar la presión arterial elevada y su médico reduce la dosis de Fotivda o interrumpe o detiene el tratamiento, se le vigilará periódicamente para una presión arterial baja.

- Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.

- Si ha tenido problemas con **coágulos sanguíneos**.

El tratamiento con Fotivda puede elevar el riesgo de desarrollar un coágulo sanguíneo (trombo) en sus vasos sanguíneos que podría soltarse y ser transportado por el torrente sanguíneo para bloquear otro vaso sanguíneo.

Informe a su médico si ha tenido alguna vez alguno de los siguientes problemas:

- un coágulo sanguíneo en los pulmones (con tos, dolor torácico, falta de aliento súbita o sangre en la tos)
 - un coágulo sanguíneo en las piernas o los brazos, el ojo o el cerebro (con dolor o hinchazón de las manos o los pies, reducción de la visión o cambios en el estado mental)
 - un ictus o signos y síntomas de un «mini-ictus» (accidente isquémico transitorio)
 - un ataque al corazón
 - presión arterial elevada
 - diabetes
 - cirugía mayor
 - múltiples lesiones, como huesos rotos y daño a órganos internos
 - incapacidad para moverse durante un periodo largo
 - insuficiencia cardíaca que puede causar falta de aliento o hinchazón de los tobillos
 - incapacidad para respirar, coloración azulada de la piel, las yemas de los dedos o los labios, inquietud, ansiedad, confusión, alteración de la conciencia o sentido de la conciencia, respiración rápida y superficial, latidos cardíacos rápidos o sudoración excesiva
- Si padece o ha padecido cualquiera de estos síntomas o se le trata por insuficiencia cardíaca:
 - Falta de aliento (disnea) cuando hace ejercicio o cuando está tumbado
 - Sentirse débil y cansado
 - Hinchazón (edema) de las piernas, los tobillos y los pies
 - Reducción de la capacidad para hacer ejercicio
 - Tos o sibilancias persistentes con flemas de color blanco o rosa teñidas de sangre
 Se vigilarán los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca mientras esté recibiendo su medicamento. Si es necesario, su médico podría reducir su dosis de Fotivda o interrumpir o detener este tratamiento.

- Si padece o ha recibido tratamiento por una **alteración de la frecuencia y el ritmo cardíaco (arritmia)**. Su médico supervisará el efecto de Fotivda en su corazón registrando la actividad eléctrica (electrocardiograma) o midiendo los niveles en sangre de calcio, magnesio y potasio durante su tratamiento.

- Si tiene **problemas en el hígado**.

Su médico vigilará periódicamente como está funcionando su hígado antes y durante el tratamiento con Fotivda (p. ej., con análisis de sangre) y, si es necesario, podría tener que reducir la frecuencia con la que toma Fotivda.

- Si tiene **problemas con su glándula tiroides o utiliza medicamentos para tratar la enfermedad tiroidea**. El tratamiento con Fotivda puede hacer que su glándula tiroides funcione peor de lo habitual. Su médico vigilará periódicamente lo bien que está actuando su glándula tiroides antes y durante el tratamiento con Fotivda (p. ej., con análisis de sangre).

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero mientras toma Fotivda:

- Si tiene **falta de aliento o hinchazón de los tobillos**.

Informe inmediatamente a su médico, porque pueden ser síntomas de insuficiencia cardíaca. Su médico lo vigilará y, dependiendo de la gravedad, podría reducir su dosis de Fotivda o interrumpir o detener el tratamiento con Fotivda.

- Si ha tenido problemas de **sangrado**.
El tratamiento con Fotivda puede aumentar el riesgo de sangrado. Si desarrolla problemas de sangrado (con hinchazón dolorosa del estómago (abdomen), vómitos de sangre, tos de sangre, heces negras, sangre en la orina, cefalea o cambios en el estado mental), informe inmediatamente a su médico. Puede ser necesario detener temporalmente el tratamiento con Fotivda.
- Si los análisis de laboratorio demuestran que hay **proteínas en la orina**.
Su médico lo vigilará al comienzo y durante su tratamiento. Dependiendo de los resultados, su médico podría reducir su dosis de Fotivda o interrumpir o detener este tratamiento.
- Si padece una enfermedad del cerebro, llamada **síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)**.
Informe inmediatamente a su médico si tiene síntomas como dolor de cabeza, crisis (convulsiones), falta de energía, confusión, ceguera u otras alteraciones visuales y neurológicas como debilidad en un brazo o una pierna. Si se le diagnostica SEPR, su médico detendrá el tratamiento con Fotivda.
- Si la **piel de las palmas de las manos y de las plantas de los pies** se vuelve seca, con grietas, escamas o descamación o tiene picor u hormigueo.
Estos podrían ser síntomas de un problema llamado reacción cutánea mano-pie. Su médico tratará el problema y, dependiendo de la gravedad, podría reducir su dosis de Fotivda o interrumpir o detener el tratamiento con Fotivda.
- Si tiene síntomas de **perforación o formación de fístula gastrointestinal** (desarrollar un orificio en el estómago o el intestino o formación de pasos anormales entre partes del intestino) como dolor intenso de estómago, escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos u obstrucción intestinal dolorosa, diarrea o hemorragia rectal.
Su médico le vigilará periódicamente en cuanto a estos síntomas durante su tratamiento con Fotivda.
- Si necesita someterse a una **operación u otra forma de cirugía**.
Su médico podría recomendarle que deje temporalmente de tomar Fotivda si se somete a una operación o cirugía, porque podría afectar a la cicatrización de las heridas.

Niños y adolescentes

No administre Fotivda a niños y adolescentes menores de 18 años. Este medicamento no se ha estudiado en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Fotivda

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos de herbolario y otros medicamentos que ha comprado sin receta.

Fotivda podría funcionar peor cuando se toma con algunos medicamentos. Informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos; podría decidir cambiar su medicación:

- dexametasona (un corticosteroide para reducir la inflamación y tratar trastornos del sistema inmunitario);
- rosuvastatina (un medicamento utilizado para ayudar a reducir los niveles de colesterol en sangre);
- fenobarbital, fenitoína, carbamazepina (empleada para tratar la epilepsia);
- nafcilina, rifampicina, rifabutina, rifapentina (antibióticos);
- hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*, un medicamento a base de plantas empleado para el tratamiento de la depresión y la ansiedad), dado que este medicamento a base de plantas no se debe utilizar al mismo tiempo que Fotivda.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- **No tome Fotivda si está embarazada.** Informe a su médico, que comentará con usted los riesgos de tomar Fotivda para usted y su hijo.
- Tanto usted como su pareja deben **emplear métodos anticonceptivos eficaces.** Si usted o su pareja están tomando anticonceptivos hormonales (la píldora, un implante o un parche) **deben usar un método adicional de barrera** a lo largo del tratamiento y durante otro mes después de terminar el tratamiento.
- **Interrumpa la lactancia durante el tratamiento con Fotivda,** porque se desconoce si el principio activo de Fotivda pasa a la leche materna. Hable con su médico si ya está amamantando a su hijo.
- Hable con su médico si va a planificar tener un bebé, porque Fotivda puede afectar a la **fertilidad** de varones y mujeres.

Conducción y uso de máquinas

Fotivda puede tener efectos adversos que pueden afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas. No conduzca ni use máquinas si se siente débil, cansado o mareado. Ver también la sección 4 “Posibles efectos adversos”.

Fotivda contiene tartrazina (E102)

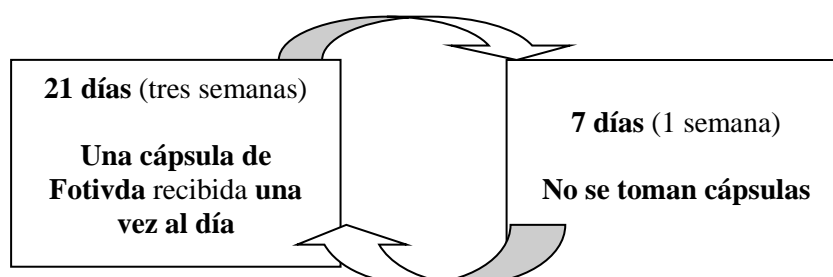
La tinta de impresión empleada en la cápsula de Fotivda de 890 microgramos contiene tartrazina (E102), que puede provocar reacciones alérgicas.

3. Cómo tomar Fotivda

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis recomendada

La dosis recomendada es una cápsula de Fotivda 1340 microgramos, recibida una vez al día durante 21 días (3 semanas), seguido por un periodo de 7 días (1 semana) cuando no se toman cápsulas. Esta pauta se repite en ciclos de 4 semanas.



Su médico le revisará periódicamente y normalmente seguirá tomando Fotivda mientras funcione y no sufra efectos adversos inaceptables.

Dosis reducida

En caso de que experimente efectos adversos graves, su médico podría decidir interrumpir el tratamiento con Fotivda y/o reducir la dosis a:

Una cápsula de Fotivda 890 microgramos, recibida una vez al día durante 21 días (3 semanas), seguido por un periodo de 7 días (1 semana) sin tomar cápsulas.

Esta pauta se repite en ciclos de 4 semanas.

Problemas hepáticos

Si tiene **problemas hepáticos**, su médico puede reducir la frecuencia con la que se toma su dosis a días alternos (esto es, una cápsula de 1340 microgramos en días alternos).

Uso de Fotivda con alimentos y bebidas

Fotivda se debe tomar con un vaso de agua y puede tomarse con o sin alimentos. Tráguese la cápsula entera. No mastique, disuelva o abra la cápsula antes de tragársela.

Si toma más Fotivda del que debe

Informe inmediatamente a su médico si ha tomado más de la dosis prescrita de 1 cápsula al día. Tomar demasiado Fotivda puede hacer que los efectos adversos sean más probables o se hagan más intensos, especialmente la hipertensión arterial. Obtenga **ayuda médica inmediatamente** si experimenta confusión, cambios en su estado mental o dolores de cabeza. Estos son todos síntomas de hipertensión arterial.

Si olvidó tomar Fotivda

Si ha olvidado tomar una cápsula, **no** se tome una cápsula para sustituirla. Siga tomando la siguiente dosis a la hora programada.

No tome una dosis doble para compensar una cápsula olvidada.

Si vomita después de tomar Fotivda, **no** se tome una cápsula para sustituirla. Siga tomando la siguiente dosis a la hora programada.

Si interrumpe el tratamiento con Fotivda

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique. Si deja de tomar las cápsulas, su enfermedad podría empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

La hipertensión es el efecto adverso más grave y muy frecuente (ver también en la sección 2 “*Advertencias y precauciones*”).

Informe a su médico inmediatamente si cree que tiene **presión arterial elevada**. Los síntomas incluyen dolores de cabeza intensos, visión borrosa, falta de aliento, cambios en su estado mental, como sentirse ansioso, confuso o desorientado.

Su médico comprobará su presión arterial periódicamente durante el tratamiento con Fotivda. Si desarrolla presión arterial elevada, su médico podría prescribirle un medicamento para tratar la hipertensión, reducir su dosis de Fotivda o detener su tratamiento con Fotivda.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dificultad para hablar
- Diarrea
- Pérdida de apetito; pérdida de peso
- Cefalea
- Respiración difícil; dificultad para respirar durante el ejercicio; tos

- Cansancio; debilidad inusual; dolor (bucal, óseo, en las extremidades, los laterales del cuerpo, la ingle, tumoral)
- Inflamación de la boca; dolor o malestar leve en la boca; sensación de estar enfermo; dolor, malestar y opresión en el estómago
- Síndrome palmoplantar con enrojecimiento de la piel, hinchazón, entumecimiento y descamación de la piel en las palmas y las plantas de los pies
- Dolor de espalda
- Cansancio y falta de energía

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Baja actividad de la glándula tiroidea, lo que puede causar síntomas como cansancio, letargo, debilidad muscular, frecuencia cardíaca lenta, aumento de peso
- Insomnio
- Daños neurológicos, que incluyen entumecimiento, hormigueo, piel sensible o entumecimiento y debilidad en brazos y piernas
- Problemas de visión, incluida una visión borrosa
- Latidos cardíacos rápidos; opresión torácica; ataque cardíaco/reducción del flujo sanguíneo al corazón; coágulo de sangre en una arteria (vaso sanguíneo)
- Coágulo de sangre en el pulmón. Síntomas que incluyen tos, dolor torácico, dificultad para respirar repentina o expulsión de sangre al toser
- Coágulo de sangre en una vena profunda, como en la pierna
- Presión arterial muy alta que da lugar a un ictus; piel enrojecida
- Sangrado de nariz; rinorrea; congestión nasal
- Flatulencia; acidez; dificultad y dolor al tragar; dolor de garganta; estómago hinchado; lengua hinchada y dolorosa; inflamación dolorosa y/o sangrado de las encías
- Cambios en el sentido del gusto o pérdida del sentido del gusto
- Mareos; zumbido en los oídos; mareos y sensación que el entorno da vueltas (vértigo)
- Hemorragia, p. ej., en el cerebro, la boca, las encías, los pulmones, el estómago, úlceras intestinales, de los genitales femeninos, del ano, la glándula suprarrenal
- Sangre en la tos; vómitos con sangre
- Palidez y cansancio por hemorragia excesiva
- Sensación de estar enfermo; indigestión; estreñimiento; sequedad de boca
- Picor en la piel; exantema; prurito corporal; descamación de la piel; piel seca; pérdida de pelo; enrojecimiento de la piel, que incluye las manos y el cuerpo; acné
- Fiebre; dolor torácico; hinchazón de pies y piernas; escalofríos y baja temperatura corporal
- Dolor articular; dolor muscular
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina
- Resultados anómalos de análisis de sangre sobre el hígado, el páncreas, los riñones y el tiroides
- Inflamación del páncreas que causa un dolor de estómago intenso que se puede extender a la espalda

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Erupciones con pus; infecciones fúngicas
- Facilidad para formar cardenales, sangrado en la piel
- Glándula tiroidea hiperactiva (que puede causar síntomas como aumento del apetito, pérdida de peso, intolerancia al calor, aumento de la sudoración, temblores, frecuencia cardíaca rápida); aumento de la glándula tiroidea
- Aumento del recuento de glóbulos rojos
- Pérdida de memoria
- Reducción transitoria del flujo sanguíneo al cerebro
- Ojos acuosos
- Taponamiento de los oídos
- Ausencia de flujo sanguíneo a través de los vasos sanguíneos del corazón
- Úlcera péptica en el intestino delgado
- Enrojecimiento, hinchazón y dolor en la piel; ampollas en la piel; sudoración excesiva; urticaria

- Debilidad muscular
- Hinchazón o irritación de las membranas mucosas
- Latido cardíaco rápido y/o irregular
- Insuficiencia cardíaca. Los síntomas incluyen falta de aliento o hinchazón de tobillos. Hinchazón en los pulmones debido a la acumulación de líquido

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). Los síntomas incluyen dolor de cabeza, convulsiones, falta de energía, confusión, ceguera u otras alteraciones visuales y neurológicas

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema de notificación nacional incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Fotivda

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de Fotivda

Fotivda 890 microgramos cápsulas duras

El principio activo es tivozanib. Cada cápsula dura contiene tivozanib hidrocloreuro monohidratado equivalente a 890 microgramos de tivozanib.

Los demás componentes son:

- *Contenido de la cápsula*: manitol, estearato magnésico.
- *Cubierta de la cápsula*: gelatina, dióxido de titanio (E171), índigo carmín (E132), óxido de hierro amarillo (E172).
- *Tinta de impresión, amarilla*: goma laca, propilenglicol, solución fuerte de amoníaco, dióxido de titanio (E171), laca de aluminio de tartrazina (E102) (ver sección 2 “Fotivda contiene tartrazina (E102)”).
- *Tinta de impresión, azul*: goma laca, propilenglicol, solución fuerte de amoníaco, laca de aluminio carmín de índigo (E132).

Fotivda 1340 microgramos cápsulas duras

El principio activo es tivozanib. Cada cápsula contiene tivozanib hidrocloreuro monohidratado equivalente a 1340 microgramos de tivozanib.

Los demás componentes son:

- *Contenido de la cápsula:* manitol, estearato magnésico.
- *Cubierta de la cápsula:* gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).
- *Tinta de impresión, azul:* goma laca, propilenglicol, solución fuerte de amoníaco, laca de aluminio carmín de índigo (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Fotivda 890 microgramos cápsulas duras tiene una tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color amarillo brillante, con “TIVZ” impreso en la tapa con tinta amarilla y “LD” en el cuerpo con tinta azul oscuro.

Fotivda 1340 microgramos cápsulas duras tiene una tapa opaca de color amarillo brillante y cuerpo opaco de color amarillo brillante, con “TIVZ” impreso en la tapa con tinta azul oscuro y “SD” en el cuerpo con tinta azul oscuro.

Fotivda 890 microgramos y Fotivda 1340 microgramos están disponibles como envases de 21 cápsulas en frascos de HDPE con cierre resistente a los niños.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.