

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide  
Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Fotivda 890 microgrammi capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene tivozanib cloridrato monoidrato equivalente a 890 microgrammi di tivozanib.

### *Eccipienti con effetto noto*

Ogni capsula rigida contiene tracce di tartrazina (E102) (8-12% dalla composizione dell'inchiostro da stampa giallo) (vedere paragrafo 4.4).

### Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene tivozanib cloridrato monoidrato equivalente a 1340 microgrammi di tivozanib.

### Eccipienti con effetto noti

Tartrazina (E102) in Fotivda 890 microgrammi capsule rigide (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

### Fotivda 890 microgrammi capsule rigide

Capsula rigida con testa opaca di colore blu scuro e corpo opaco di colore giallo brillante, con dicitura "TIVZ" stampata a inchiostro giallo sulla testa e "LD" a inchiostro blu scuro sul corpo.

### Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide

Capsula rigida con testa e corpo opachi di colore giallo brillante, con dicitura "TIVZ" stampata a inchiostro blu scuro sulla testa e "SD" a inchiostro blu scuro sul corpo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Fotivda è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato e di pazienti adulti naive agli inibitori della via VEGFR e mTOR in seguito alla progressione della malattia dopo un precedente trattamento con terapia a base di citochine per RCC avanzato .

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di Fotivda deve essere monitorata da un medico esperto nell'uso delle terapie anticancro.

### Posologia

La dose raccomandata di tivozanib è 1340 microgrammi una volta al giorno per 21 giorni, seguito da un periodo di riposo di 7 giorni a costituire un ciclo di trattamento completo di 4 settimane.

Questo programma di trattamento deve essere continuato fino a quando non si manifesta una progressione della malattia o livelli di tossicità inaccettabili.

Non assumere più di una dose di Fotivda al giorno.

### *Modifica del dosaggio*

La comparsa di effetti indesiderati può richiedere l'interruzione temporanea e/o la riduzione del dosaggio della terapia a base di tivozanib (vedere paragrafo 4.4). Nello studio pilota, il dosaggio è stato ridotto per gli eventi di grado 3 ed interrotto per gli eventi di grado 4.

Qualora fosse necessaria una riduzione del dosaggio, la dose di tivozanib può essere ridotta a 890 microgrammi una volta al giorno secondo il normale programma di trattamento di 21 giorni, seguito da un periodo di riposo di 7 giorni.

### *Dose dimenticata*

In caso di dose dimenticata, non deve essere assunta una dose sostitutiva volta a compensare la dose non assunta. La dose successiva deve essere assunta secondo la frequenza successiva programmata.

In caso di vomito, non assumere una dose sostitutiva; assumere la dose successiva secondo la frequenza successiva programmata.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di tivozanib nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non esiste alcun uso rilevante di tivozanib nella popolazione pediatrica per l'indicazione di carcinoma a cellule renali.

#### *Popolazione anziana*

Non è richiesto alcun adeguamento posologico nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### *Pazienti con compromissione renale*

Non è richiesto alcun adeguamento posologico nei pazienti affetti da compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda cautela nei pazienti affetti da compromissione renale grave a causa della limitata esperienza e nei pazienti sottoposti a dialisi data la mancanza di esperienza con tivozanib su questo tipo di popolazione.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti alla valutazione dei test di funzionalità epatica, inclusa aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), bilirubina e fosfatasi alcalina (AP) al fine di determinare il funzionamento epatico prima di iniziare e durante il trattamento con tivozanib. Tivozanib è controindicato in pazienti affetti da compromissione epatica severa. Ai pazienti affetti da compromissione epatica moderata deve essere somministrata una sola capsula di tivozanib 1340 microgrammi a giorni alterni poiché potrebbero essere soggetti a un maggior rischio di reazioni avverse causate dalla maggiore esposizione a un dosaggio quotidiano di 1340 microgrammi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è richiesto alcun aggiustamento posologico nella somministrazione di tivozanib ai pazienti affetti da compromissione epatica lieve. Tivozanib deve essere usato con cautela

nei pazienti affetti da compromissione epatica lieve e moderata con attento monitoraggio della tollerabilità.

#### Modo di somministrazione

Fotivda è per uso orale.

Fotivda può essere assunto a stomaco pieno o a stomaco vuoto (vedere paragrafo 5.2). Le capsule vanno assunte con un bicchiere d'acqua e non devono essere aperte.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con preparazioni erboristiche contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Ipertensione

Negli studi clinici con tivozanib si è osservata ipertensione (inclusa ipertensione grave persistente) (vedere paragrafo 4.8). In circa un terzo dei pazienti, l'ipertensione si è sviluppata entro i primi 2 mesi di trattamento. Prima di iniziare il trattamento con tivozanib il paziente deve essere sottoposto a un attento controllo della pressione arteriosa. Durante il trattamento, i pazienti devono essere monitorati per l'ipertensione e, se necessario, sottoposti a terapia antipertensiva secondo le normali pratiche mediche. In caso di ipertensione persistente nonostante l'uso di una terapia a base di antipertensivi, la somministrazione della dose di tivozanib deve essere ridotta oppure il trattamento interrotto e ricominciato a un dosaggio inferiore una volta che la pressione arteriosa sarà sotto controllo, in base alle valutazioni cliniche (vedere paragrafo 4.2). In caso di ipertensione severa persistente, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (vedere sotto) o altre complicanze dell'ipertensione, il trattamento deve essere sospeso. I pazienti trattati con farmaci antipertensivi devono essere sottoposti a monitoraggio dell'ipotensione dopo l'interruzione o la sospensione di tivozanib.

##### Eventi tromboembolici arteriosi

Negli studi clinici con tivozanib si sono verificati eventi tromboembolici arteriosi (ATE) (vedere paragrafo 4.8). I fattori di rischio di ATE includono patologie neoplastiche, età superiore a 65 anni, ipertensione, diabete mellito, fumo, ipercolesterolemia e precedenti patologie tromboemboliche. Tivozanib non è stato studiato in pazienti con ATE nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio clinico. Tivozanib deve essere somministrato con cautela nei pazienti a rischio o con un'anamnesi di eventi di questo tipo (come infarto miocardico, ictus).

##### Eventi tromboembolici venosi

Negli studi clinici con tivozanib sono stati riportati eventi tromboembolici venosi (VTE) incluse embolia polmonare e trombosi venosi profonda (vedere paragrafo 4.8). I fattori di rischio di VTE includono interventi di chirurgia maggiore, traumi multipli, precedenti episodi di VTE, età avanzata, obesità, insufficienza cardiaca o respiratoria e prolungata immobilità. Tivozanib non è stato studiato in pazienti con VTE nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio clinico. La decisione di intraprendere il trattamento, soprattutto in pazienti a rischio di VTE, deve basarsi sulla valutazione individuale dei benefici/rischi del paziente.

##### Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici con tivozanib usato in monoterapia nel trattamento di pazienti con RCC è stata osservata insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.8). Eventuali segni o sintomi di insufficienza cardiaca devono essere periodicamente monitorati durante il trattamento con tivozanib. La gestione di eventi di insufficienza cardiaca può richiedere la temporanea interruzione o la sospensione permanente e/o la riduzione del dosaggio della terapia a base di tivozanib, oltre al trattamento delle potenziali cause latenti dell'insufficienza cardiaca, ad esempio l'ipertensione.

### Emorragia

Negli studi clinici con tivozanib si sono verificati eventi emorragici (vedere paragrafo 4.8). Tivozanib deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio o con anamnesi di sanguinamento. Nel caso in cui il sanguinamento richieda l'intervento medico, il trattamento con tivozanib deve essere temporaneamente interrotto.

### Proteinuria

Negli studi clinici con tivozanib si è verificata proteinuria (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio della proteinuria prima di iniziare il trattamento e periodicamente durante il trattamento. Per i pazienti che abbiano sviluppato proteinuria di Grado 2 ( $> 1.0-3,4$  g/24 ore) o di Grado 3 ( $\geq 3,5$  g/24 ore) (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]), il dosaggio di tivozanib deve essere ridotto o il trattamento temporaneamente interrotto. Se il paziente sviluppa proteinuria di Grado 4 (sindrome nefrotica), il trattamento con tivozanib deve essere sospeso. I fattori di rischio della proteinuria includono la pressione arteriosa elevata.

### Epatotossicità

Negli studi clinici con tivozanib, sono stati registrati aumenti di ALT, AST e della bilirubina (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte degli aumenti di AST e ALT non è stata accompagnata da aumenti concomitanti della bilirubina. AST, ALT, bilirubina e AP devono essere monitorati prima dell'inizio e con cadenza periodica durante il trattamento con tivozanib a causa del rischio potenziale di epatotossicità (vedere paragrafo 4.2).

Tivozanib è controindicato in pazienti affetti da compromissione epatica severa. Ai pazienti affetti da compromissione epatica moderata deve essere somministrata una sola capsula di tivozanib da 1340 microgrammi a giorni alterni poiché potrebbero essere soggetti a maggior rischio di reazioni avverse causate da una maggiore esposizione a una dose quotidiana di 1340 microgrammi (vedere paragrafo 5.2). Non è richiesto alcun aggiustamento posologico nella somministrazione di tivozanib a pazienti affetti da compromissione epatica lieve. Tivozanib deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da compromissione epatica lieve e moderata con attento monitoraggio della tollerabilità.

### Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Gli studi clinici hanno confermato un caso di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) dopo il trattamento con tivozanib (vedere paragrafo 4.8). La PRES è una malattia neurologica che si manifesta con mal di testa, convulsioni, letargia, confusione, cecità ed altri disturbi visivi e neurologici. Può essere osservata ipertensione da lieve a grave. La diagnosi di PRES deve essere confermata da un esame di Risonanza Magnetica. Tivozanib deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di PRES. Non è nota la sicurezza della reintroduzione della terapia con tivozanib in pazienti che abbiano manifestato la PRES in precedenza e tivozanib deve essere pertanto usato con cautela in questi pazienti.

### Reazioni cutanee mano-piede

Negli studi clinici con tivozanib sono state osservate reazioni cutanee mano-piede (eritrodissiestesia palmo-plantare). La maggior parte degli eventi osservati negli studi sulla monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali erano CTC di Grado 1 o 2 ( $\geq$  CTC Grado 3 è stato osservato in  $< 2\%$  dei pazienti trattati con tivozanib) e non sono stati registrati eventi gravi (vedere paragrafo 4.8). La gestione di pazienti con HFSR può includere terapie topiche per alleviare i sintomi prendendo in considerazione l'interruzione temporanea e/o la riduzione del dosaggio del trattamento o, in casi gravi o persistenti, la sospensione permanente del trattamento.

### Prolungamento dell'intervallo QT

Negli studi clinici con tivozanib è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT/QTc (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Il prolungamento dell'intervallo QT/QTc può determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari. Si raccomanda cautela nell'uso di tivozanib in pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT o con altra patologia cardiaca preesistente e in quelli che abbiano assunto altri farmaci noti per aumentare l'intervallo QT. Si raccomanda il monitoraggio basale e periodico degli elettrocardiogrammi e il mantenimento degli elettroliti (ad es. calcio, magnesio, potassio) nei normali limiti.

### Perforazione/fistola gastrointestinale

Si raccomanda il monitoraggio periodico dei sintomi di perforazione o fistola gastrointestinale nel corso del trattamento con tivozanib. Tivozanib deve essere usato con cautela in pazienti a rischio di perforazione o fistola GI.

### Complicanze nel processo di cicatrizzazione

Per ragioni di cautela, l'interruzione temporanea della terapia con tivozanib è raccomandata in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore. La decisione di riprendere la terapia con tivozanib dopo l'intervento deve essere basata sulle valutazioni cliniche di adeguata cicatrizzazione delle ferite.

### Ipotiroidismo

Negli studi clinici con tivozanib, è stato riportato ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.8). Il manifestarsi dell'ipotiroidismo è stato osservato in qualunque momento durante il trattamento con tivozanib, sviluppatosi entro due mesi dall'inizio del trattamento. I fattori di rischio dell'ipotiroidismo includono una precedente anamnesi di ipotiroidismo e l'uso di farmaci antitiroidei. La funzionalità della tiroide deve essere monitorata prima dell'inizio e con cadenza periodica nel corso del trattamento con tivozanib. L'ipotiroidismo deve essere trattato in base alle pratiche mediche standard.

### Popolazione anziana

Disfonia, diarrea, stanchezza, perdita di peso, riduzione dell'appetito ed ipotiroidismo si sono manifestati più comunemente in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Gli operatori sanitari devono essere informati del fatto che la popolazione anziana è maggiormente a rischio di sviluppare reazioni avverse.

### Tartrazina

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide contiene tartrazina (E102) che può causare reazioni allergiche.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Controindicazioni sull'uso concomitante di altri farmaci

È controindicato l'uso concomitante di preparazioni erboristiche contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Se il paziente sta già assumendo l'erba di San Giovanni, la sua assunzione deve essere interrotta prima di iniziare il trattamento con tivozanib. L'effetto induttivo dell'erba di San Giovanni può persistere fino a 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con l'erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.3).

### Potenti induttori del CYP3A4

In uno studio clinico su volontari sani, la co-somministrazione di un'unica dose di tivozanib da 1340 microgrammi con un potente induttore del CYP3A4 allo stato stazionario (rifampicina 600 mg una volta al giorno) ha diminuito l'emivita media di tivozanib da 121 a 54 ore associata a una riduzione della  $AUC_{0-\infty}$  della singola dose del 48%, rispetto alla  $AUC_{0-\infty}$  in assenza di rifampicina. La  $C_{max}$  media e la  $AUC_{0-24ore}$  non hanno mostrato variazioni significative (aumento dell'8% e diminuzione del 6% rispettivamente). Gli effetti clinici di potenti induttori del CYP3A4 sulla dose quotidiana ripetuta di tivozanib non sono stati studiati ma il tempo medio necessario per raggiungere lo stato stazionario e la concentrazione media del siero allo stato stazionario di tivozanib possono essere potenzialmente ridotti a causa della riduzione dell'emivita. La co-somministrazione di tivozanib con potenti induttori del CYP3A4, se utilizzati, deve essere eseguita con cautela. Si ritiene improbabile che gli induttori moderati del CYP3A4 abbiano effetti clinici rilevanti sull'esposizione a tivozanib.

### Inibitori del CYP3A4

In uno studio clinico su volontari sani, la co-somministrazione di tivozanib con un potente inibitore del CYP3A4, il ketoconazolo (400 mg una volta al giorno), non ha influito sulle concentrazioni di siero di tivozanib ( $C_{max}$  o AUC); pertanto, è improbabile che l'esposizione a tivozanib sia alterata dagli inibitori del CYP3A4.

### Medicinali il cui assorbimento intestinale è limitato dalla BCRP

Tivozanib inibisce la proteina di trasporto BCRP *in vitro*, ma la rilevanza clinica di questa scoperta non è nota (vedere paragrafo 5.2). Osservare cautela nel co-somministrare tivozanib con rosuvastatina. In alternativa, deve essere presa in considerazione una statina non soggetta ad una riduzione dell'assorbimento intestinale da parte della BCRP. I pazienti che assumono un substrato orale della BCRP con un'interazione dell'efflusso clinicamente rilevante nell'intestino devono assicurarsi che trascorra un lasso di tempo adeguato (ad es. 2 ore) tra l'assunzione di tivozanib e il substrato della BCRP.

### Contraccettivi

Non è attualmente noto se tivozanib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Le donne che utilizzano contraccettivi ormonali devono pertanto fare uso di un metodo di barriera supplementare (vedere paragrafo 4.6).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/contraccezione in uomini e donne

Le donne in età fertile devono evitare gravidanze durante il periodo di assunzione di tivozanib. Anche le partner di pazienti maschi trattati con tivozanib devono evitare gravidanze. Durante la terapia, e per almeno un mese dopo il suo completamento, i pazienti uomini e donne e i loro partner devono assumere metodi contraccettivi efficaci. Non è attualmente noto se tivozanib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Le donne che utilizzano contraccettivi ormonali devono pertanto fare uso di un metodo di barriera aggiuntivo.

### Gravidanza

Non vi sono dati disponibili sull'uso di tivozanib nelle donne in gravidanza. Studi effettuati sugli animali hanno mostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

Tivozanib non deve essere usato durante la gravidanza. Se tivozanib è usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante il trattamento con tivozanib, questa deve essere informata dei potenziali rischi per il feto.

### Allattamento

Non è noto se tivozanib può essere escreto nel latte materno, ma esiste il rischio potenziale. A causa delle potenziali reazioni avverse mediate da tivozanib nei neonati allattati al seno, le donne non devono allattare al seno durante il periodo di assunzione di tivozanib.

### Fertilità

Studi effettuati sugli animali indicano che il trattamento con tivozanib può influire sulla fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Tivozanib può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati della necessità di prestare attenzione nella guida o nell'uso di macchinari qualora manifestino sintomi quali astenia, stanchezza e/o capogiro durante il trattamento con tivozanib (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Dati aggregati riferiti a 674 pazienti affetti da RCC avanzato che hanno continuato a ricevere tivozanib come terapia iniziale controllata nei cinque studi principali sulla monoterapia per l'RCC sono stati esaminati nella valutazione complessiva sulla sicurezza e la tollerabilità di tivozanib.

La reazione avversa più grave è l'ipertensione. Le reazioni avverse più comuni di qualunque entità includono ipertensione (47,6%), disfonia (26,9%), stanchezza (25,8%) e diarrea (25,5%).

Nei cinque studi principali sulla monoterapia per l'RCC, tivozanib è stato interrotto su un totale di 20 pazienti (3%) a causa delle reazioni avverse, più comunemente ipertensione (0,4%), ipertensione grave persistente (0,3%) o infarto miocardico acuto (0,3%). Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato alla riduzione/interruzione della dose di tivozanib sono state ipertensione (4,7%), diarrea (3,1%), stanchezza (1,8%).

Nei pazienti sottoposti a tivozanib come terapia iniziale, si sono verificate tre reazioni avverse che hanno avuto come esito il decesso; una era l'ipertensione incontrollata nell'ambito di un sospetto sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9) e due sono state riportate come semplici decessi.

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate in pazienti che hanno continuato a ricevere tivozanib come terapia iniziale controllata nei cinque studi sulla monoterapia per il trattamento del RCC sono state aggregate e sono elencate sotto secondo la classificazione sistemica-organica (SOC), e la frequenza di MedDRA. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili). All'interno di ogni SOC, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 1: Elenco riassuntivo delle reazioni avverse (presentate usando le frequenze degli eventi avversi dovuti a tutte le cause)**

Classificazione sistemica-organica	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
Infezioni e infestazioni			Micosi Eruzione cutanea pustolosa	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Trombocitopenia Aumento dell'emoglobina	
Patologie del sistema endocrino		Ipotiroidismo	Iperitiroidismo Gozzo <sup>1</sup>	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Anoressia		
Disturbi psichiatrici		Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Neuropatia periferica <sup>2</sup> Capogiro Disgeusia <sup>3</sup>	Attacchi ischemici transitori Disturbi della memoria <sup>4</sup>	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) <sup>5</sup>
Disturbi oculari		Disturbi della vista <sup>6</sup>	Aumento della lacrimazione	



<b>Classificazione sistemica-organica</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Capogiro Tinnito	Congestione delle orecchie	
Patologie cardiache		Infarto miocardico (acuto) / ischemia <sup>7</sup> Angina pectoris Tachicardia <sup>8</sup>	Edema polmonare Insufficienza coronarica Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma	
Patologie vascolari	Iperensione	Emorragia <sup>9</sup> Tromboembolia arteriosa <sup>10</sup> Tromboembolia venosa <sup>11</sup> Iperensione severa persistente <sup>12</sup> Arrossamento <sup>13</sup>		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea <sup>14</sup> Disfonia Tosse	Epistassi Rinorrea Congestione nasale		
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale <sup>15</sup> Nausea Diarrea Stomatite <sup>16</sup>	Pancreatite <sup>17</sup> Disfagia <sup>18</sup> Vomito Malattia da reflusso gastroesofageo Distensione addominale Glossite <sup>19</sup> Gengivite <sup>20</sup> Dispepsia Stipsi Secchezza delle fauci Flatulenza	Duodenal ulcer	
Patologie epatobiliari		Aumento ALT / Aumento AST <sup>21</sup> Aumento della gamma-glutamilttransferasi Aumento della fosfatasi alcalina ematica		

<b>Classificazione sistemica-organica</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare / Reazione cutanea mano-piede (PPE/HFS)	Esfoliazione cutanea Eritema <sup>22</sup> Prurito <sup>23</sup> Alopecia Eruzione cutanea <sup>24</sup> Acne <sup>25</sup> Secchezza cutanea	Orticaria Dermatite <sup>26</sup> Iperidrosi Xeroderma	
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena	Artralgia Mialgia Dolore toracico muscolo-scheletrico	Debolezza muscolare	
Patologie renali e delle vie urinarie		Proteinuria Aumento della creatinina ematica		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore <sup>27</sup> Astenia Stanchezza	Dolore toracico <sup>28</sup> Brividi <sup>29</sup> Piresia Edema periferico	Infiammazione delle mucose	
Esami	Calo ponderale	Aumento dell'amilasi Aumento della lipasi Aumento dell'ormone tireotropo nel sangue		

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici sono presentate secondo la frequenza degli eventi avversi dovuti a tutte le cause.

I seguenti termini sono stati accorpati:

- 1 Gozzo include gozzo e gozzo nodulare tossico
- 2 Neuropatia periferica include iperestesia, ipoestesia, mononeuropatia, neuropatia periferica, neuropatia sensoriale periferica e parestesia
- 3 Disgeusia include ageusia, disgeusia e ipogeusia
- 4 I disturbi della memoria includono amnesia e disturbi della memoria
- 5 La PRES non è stata osservata nei pazienti trattati con tivozanib nei cinque studi in monoterapia per l'RCC. Un paziente era affetto da PRES di Grado 4 e da ipertensione nello Studio AV-951-09-901.
- 6 Disturbi della vista includono acuità visiva ridotta, visione offuscata e disturbi della vista
- 7 Infarto miocardico (acuto) / ischemia includono infarto miocardico acuto, ischemia e infarto miocardico
- 8 Tachicardia include tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare, tachicardia e tachicardia parossistica
- 9 Emorragia include emorragia surrenale, emorragia anale, emorragia della cervice uterina, emorragia da ulcera duodenale, sanguinamento gengivale, ematemesi, emottisi, anemia emorragica, gastrite erosiva emorragica, ictus emorragico, emorragia della bocca, emorragia polmonare e emorragia del tratto respiratorio
- 10 Tromboembolia arteriosa include infarto miocardico acuto, trombosi arteriosa, trombosi dell'arteria iliaca, ictus ischemico, infarto miocardico ed attacco ischemico transitorio
- 11 Tromboembolia venosa include trombosi venosa profonda, embolia venosa ed embolia polmonare
- 12 Ipertensione grave persistente include crisi ipertensive
- 13 Arrossamento include arrossamento e vampi di calore
- 14 Dispnea include dispnea e dispnea da sforzo
- 15 Dolore addominale include disturbi addominali, dolore addominale, dolore della parte inferiore dell'addome, dolore della parte superiore dell'addome e rigidità addominale
- 16 Stomatite include disturbi orali, patologie orali e stomatite
- 17 Pancreatite include pancreatite e pancreatite acuta
- 18 Disfagia include disfagia, odinofagia e dolore orofaringeo
- 19 Glossite include glossite e glossodinia
- 20 Gengivite include sanguinamento gengivale, disturbi gengivali, dolore gengivale e gengivite

- 21 Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) / Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) include aumento dell'ALT ed aumento dell'AST
- 22 Eritema include eritema, eritema generalizzato ed eritema palmare
- 23 Prurito include prurito generalizzato e prurito
- 24 Eruzione cutanea include rash, rash eritematoso, esantema generalizzato, rash maculopapulare, rash papulare e rash pruriginoso
- 25 Acne include acne e dermatite acneiforme
- 26 Dermatite include dermatite e dermatite bollosa
- 27 Dolore include dolore osseo, dolore oncologico, dolore al fianco, dolore inguinale, dolore orale, dolore, dolore alle estremità e dolore da metastasi
- 28 Dolore toracico include dolore toracico e dolore toracico non cardiaco
- 29 Brividi includono brividi e ipotermia

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### *Ipertensione*

L'ipertensione è stata riportata come reazione avversa nel 47,6% dei pazienti trattati con tivozanib come terapia iniziale; nel 23,0%, l'ipertensione era CTC  $\geq$  Grado 3. Un'ipertensione severa persistente ("crisi ipertensiva") si è manifestata come reazione avversa nell'1,0%, CTC di Grado 3 o superiore nello 0,9%. Un paziente è deceduto a seguito di ipertensione incontrollata nel quadro di un sospetto sovradosaggio.

#### *Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile (PRES)*

La PRES (nota anche come sindrome da leucoencefalopatia reversibile posteriore (RPLS)) è stata confermata in un paziente non RCC dopo circa 8 settimane di trattamento con tivozanib. La PRES è una patologia neurologica che può presentarsi con mal di testa, convulsioni, letargia, confusione, cecità ed altre alterazioni visive e neurologiche. Può essere presente ipertensione da lieve a severa (vedere paragrafo 4.4).

#### *Tromboembolia venosa*

Embolia polmonare è stata riportata in pazienti (0,7%) trattati con tivozanib come terapia iniziale nei cinque studi principali sulla monoterapia per il trattamento del RCC con la maggiorparte con CTC di Grado  $\geq 3$  (vedere paragrafo 4.4). Una trombosi venosa profonda è stata riportata in due pazienti (0,3%) con CTC di Grado  $\geq 3$  e in un paziente (0,1%) sottoposto a terapia iniziale con tivozanib.

#### *Eventi tromboembolici arteriosi*

Le reazioni avverse di tipo tromboembolico arterioso in pazienti trattati con tivozanib come terapia iniziale sono stati ictus ischemico (1,0%), infarto miocardico (0,7%), attacco ischemico transitorio (0,7%) e infarto miocardico acuto (0,4%), la maggior parte dei quali erano almeno CTC di Grado 3, più trombosi dell'arteria iliaca (0,1%). Non si sono registrati decessi causati dalle reazioni avverse di tipo tromboembolico arterioso nei pazienti trattati con tivozanib come terapia iniziale ma un infarto miocardico in un paziente trattato con tivozanib di seconda linea ha avuto esito fatale.

#### *Insufficienza cardiaca*

Edema polmonare è stato riportato in due pazienti (0,3%) trattati con tivozanib come terapia iniziale nei cinque studi principali sulla monoterapia per il trattamento del RCC. Entrambi gli eventi erano CTC Grado 3 (vedere paragrafo 4.4).

#### *Prolungamento dell'intervallo QT/QTc*

Il prolungamento dell'intervallo QT è stato riportato in due pazienti (CTC Grado 2 e Grado 3) nello studio sulla sicurezza cardiaca di tivozanib, ma nessuna delle reazioni è stata considerata grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### *Ipotiroidismo*

L'ipotiroidismo è stato riportato come reazione avversa nel 5,6% dei pazienti durante la terapia iniziale e in tutti i casi era di CTC Grado 2 o inferiore. In un solo paziente è stato riportato un ipotiroidismo grave.

## *Emorragia*

Reazioni avverse correlate ad emorragia sono state riportate negli studi principali sulla monoterapia durante il trattamento iniziale (vedere paragrafo 4.4).

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Due pazienti sono stati trattati con dosi eccessive di tivozanib durante gli studi sulla monoterapia. In un paziente con anamnesi di ipertensione si è verificato un aggravamento incontrollato dell'ipertensione che è risultato fatale dopo l'assunzione di 3 dosi da 1340 microgrammi di tivozanib in un giorno (4020 microgrammi totali). Nessuna reazione avversa si è verificata nel secondo paziente che aveva assunto 2 dosi da 1340 microgrammi di tivozanib in un giorno (2680 microgrammi totali). La pressione arteriosa deve essere controllata prima di iniziare la terapia con tivozanib e l'ipertensione deve essere monitorata nei pazienti durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

In caso di sospetto sovradosaggio, tivozanib deve essere interrotto e l'ipertensione monitorata e, se necessario, il paziente deve essere trattato con la terapia standard a base di antipertensivi. Non esiste alcun trattamento specifico o antidoto in caso di sovradosaggio di tivozanib.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01XE34

#### Meccanismo d'azione

Tivozanib blocca in maniera efficace e selettiva tutti i 3 Recettori del Fattore di Crescita dell'Endotelio Vascolare (VEGFR) ed è stato dimostrato essere efficace nel bloccare varie risposte biochimiche e biologiche indotte dal VEGF *in vitro*, inclusa la fosforilazione indotta da legante VEGF di tutti i tre VEGFR 1, 2 e 3, e la proliferazione delle cellule endoteliali umane. La successiva chinasi efficacemente inibita è la c-kit che è 8 volte meno sensibile all'inibizione da parte di tivozanib rispetto al VEGFR 1, 2 e 3. Il VEGF è un potente fattore mitogeno che svolge un ruolo centrale nell'angiogenesi e nella permeabilità vascolare dei tessuti tumorali. Bloccando l'attivazione del VEGFR indotta da VEGF, tivozanib inibisce l'angiogenesi e la permeabilità vascolare nei tessuti tumorali, determinando l'inibizione della crescita del tumore *in vivo*.

#### Efficacia clinica

L'efficacia di tivozanib nel trattamento del RCC avanzato è stata studiata nel seguente studio clinico randomizzato.

#### *Studio AV-951-09-301*

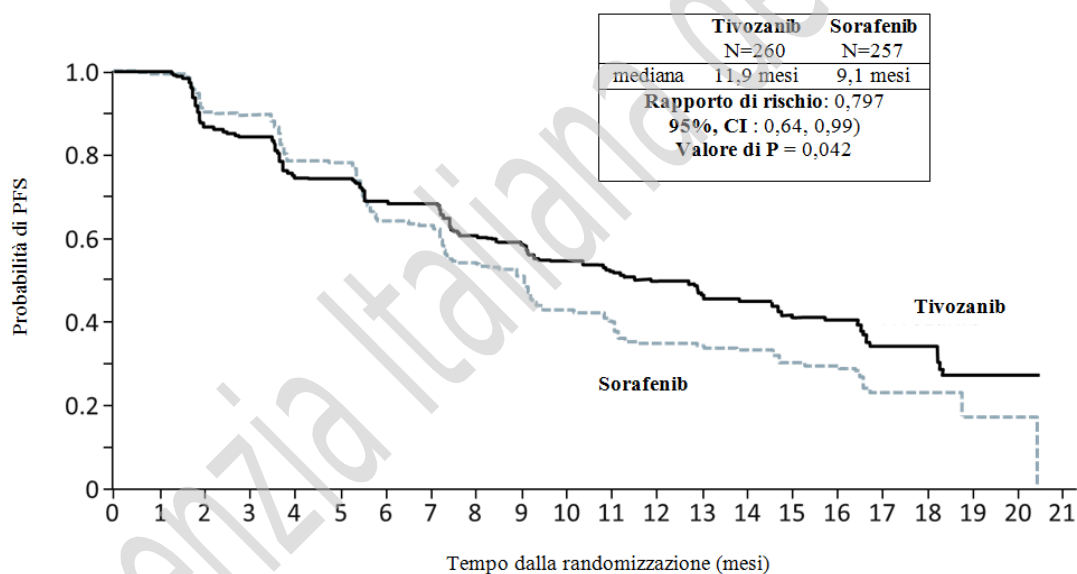
Il presente studio clinico controllato è uno studio internazionale di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, di comparazione di tivozanib con sorafenib in pazienti affetti da RCC avanzato. Cinquecentodiciassette (517) pazienti affetti da RCC ricorrente o metastatico con una componente a cellule chiare sono stati randomizzati (1:1) per l'assunzione o di 1340 microgrammi di tivozanib una volta al giorno in base a un programma di trattamento di 3 settimane seguito da 1 settimana di interruzione (programma 3/1), o di 400 mg di sorafenib due volte al giorno. Lo studio includeva pazienti già sottoposti a precedente nefrectomia e che non erano stati sottoposti a precedente

terapia o che erano stati sottoposti a non più di una precedente terapia sistemica in un contesto metastatico (immunoterapia/chemioterapia); il precedente trattamento con terapia mirata con VEGF o con il Bersaglio meccanicistico della rapamicina (mTOR) non era consentito. Il crossover al braccio trattato con tivozanib era possibile alla progressione definita dai Criteri di valutazione di risposta nei tumori solidi (RECIST) secondo il protocollo di uno studio di estensione separato.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediante revisione radiologica indipendente condotta in cieco; i principali endpoint secondari includevano la sopravvivenza globale (OS) e il tasso di risposta obiettiva (ORR) mediante revisione radiologica indipendente.

La popolazione intent-to-treat (ITT) includeva 517 pazienti, 260 randomizzati a tivozanib e 257 randomizzati a sorafenib. Le caratteristiche demografiche e della malattia basali erano generalmente ben equilibrate nei bracci a tivozanib e a sorafenib rispetto a fattori quali età (età media 58,2 vs 58,4 anni rispettivamente), sesso (71,2% vs 73,5% degli uomini rispettivamente), etnia (95,8% vs 96,9% di bianchi rispettivamente), regione geografica (88,1% vs 88,7% dall'Europa Centrale/Orientale rispettivamente) e precedente trattamento per RCC metastatico (69,6% vs 70,8% naive al trattamento rispettivamente). Per il 30% dei pazienti che aveva ricevuto un precedente trattamento, la terapia predominante era alfa interferone in monoterapia somministrata a 75 pazienti nel braccio trattato con tivozanib e a 62 pazienti nel braccio trattato con sorafenib. Tivozanib ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS e ORR rispetto a sorafenib mediante una revisione radiologica indipendente (Tabella 2 e Figura 1).

**Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione, revisione radiologica indipendente (popolazione ITT)**



**Tabella 2: Analisi dell'efficacia mediante revisione (popolazione ITT)**

	Tivozanib		Sorafenib		Rapporto di rischio (95% CI)	Valore di P (Log rank test)
	N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)		
Sopravvivenza libera da progressione [mediana, mesi (95% CI)], popolazione ITT	N=260	11,9 (9,3;14,7)	N=257	9,1 (7,3; 9,5)	0,797 (0,639; 0,993) <sup>a</sup>	0,042 <sup>b</sup>
Tasso di risposta obiettiva (95% CI), popolazione ITT	N=260	33,1% (27,4; 39,2)	N=257	23,3% (18,3; 29,0)		0,014 <sup>c</sup>
Sopravvivenza libera da progressione, Sottogruppo nessun precedente trattamento per RCC [mediana, mesi (95% CI)]	N=181	12,7 (9,1; 15,0)	N=181	9,1 (7,3; 10,8)	0,756 (0,580; 0,985) <sup>d</sup>	0,037 <sup>e</sup>
Sopravvivenza libera da progressione, Sottogruppo con precedente trattamento per malattia metastatica [mediana, mesi (95% CI)]	N=78	11,9 (8,0; 16,6)	N=76	9,1 (7,2; 11,1)	0,877 (0,587; 1,309) <sup>d</sup>	0,520 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Rapporto di rischio per il braccio trattato con tivozanib vs. braccio trattato con sorafenib, in base al modello stratificato di Cox a rischi proporzionali. I fattori di stratificazione sono il numero di trattamenti precedenti (0 o 1) e il numero di siti/organi metastatici coinvolti (1 o  $\geq 2$ ). Presumendo rischi proporzionali, un rapporto di rischio inferiore a 1 indica una riduzione del tasso di rischio a favore di tivozanib.

<sup>b</sup> valore di p basato sul log-rank test stratificato. I fattori di stratificazione sono il numero di trattamenti precedenti (0 o 1) e il numero di siti/organi metastatici coinvolti (1 o  $\geq 2$ );

<sup>c</sup> valore di p basato sulla statistica stratificata di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). I fattori di stratificazione sono il numero di trattamenti precedenti (0 o 1) e il numero di siti/organi metastatici coinvolti (1 o  $\geq 2$ );

<sup>d</sup> il rapporto di rischio per l'analisi dei sottogruppi del braccio trattato con tivozanib vs. braccio trattato con sorafenib si basa sul modello non stratificato di Cox a rischi proporzionali. Presumendo rischi proporzionali, un rapporto di rischio inferiore a 1 indica una riduzione del tasso di rischio a favore di tivozanib;

<sup>e</sup> valore di p per le analisi dei sottogruppi basato sul log-rank test non stratificato.

La OS era un endpoint principale secondario nello studio pivotal e l'analisi includeva dati di tutti i pazienti randomizzati, inclusi quelli che hanno mostrato una progressione con l'assunzione di sorafenib e che hanno effettuato il crossover per ricevere tivozanib come parte dello studio di estensione. Nella popolazione ITT si è registrata una leggera differenza numerica tra i due bracci in termini di sopravvivenza globale. La OS mediana era di 28,2 mesi (95% CI 22,5, 33,0) nel braccio trattato con tivozanib rispetto a 30,8 mesi (95% CI 28,4, 33,3) nel braccio trattato con sorafenib (HR=1,147, p=0,276).

#### *Popolazione anziana*

In uno studio clinico controllato (AV-951-09-301), in cui il 25% dei pazienti che ha assunto tivozanib era di età  $\geq 65$  anni, non sono state osservate differenze globali nell'efficacia tra popolazione anziana e popolazione più giovane (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi principali sul RCC si sono verificate reazioni avverse più comuni nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

#### Effetti farmacodinamici

In uno studio sulla sicurezza cardiaca eseguito su 50 pazienti affetti da tumori solidi avanzati trattati con 1340 microgrammi di tivozanib al giorno per 21 giorni, la variazione media rispetto al basale nell'intervallo QTcF era di 6,8 ms nel giorno 21 della somministrazione. La variazione massima del QTcF dal basale era di 9,3 ms (90% CI: 5, 13,6), che si è verificata 2,5 ore dopo la somministrazione nel Giorno 21. La variazione della tendenza centrale per tutti i giorni considerati e attraverso tutti i punti temporali era 2,2 ms. Nessun soggetto ha presentato una nuova variazione  $> 500$  ms nel QTcF; 2 pazienti (4%) hanno riportato valori QTcF  $> 480$  ms. Un soggetto (2%) ha presentato una variazione

> 60 ms dal basale nel QTcF e 6 soggetti (12%) hanno presentato una variazione da 30 ms a 60 ms dal basale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### Popolazione pediatrica

L'agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con tivozanib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma a cellule renali avanzato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di tivozanib, i livelli di picco nel siero sono stati raggiunti approssimativamente dopo un periodo di tempo compreso tra 2 e 24 ore. Dopo un'unica dose da 1340 microgrammi, la  $C_{max}$  media era da 10,2 a 25,2 ng/mL nei soggetti sani e negli studi sui pazienti. La  $AUC_{0-inf}$  della singola dose per i volontari sani a cui sono stati somministrati 1340 microgrammi di tivozanib era compresa tra 1,950 e 2,491 ng.hr/mL. Dopo una dose di 1340 microgrammi di tivozanib al giorno per 21 o 28 giorni somministrata a pazienti affetti da RCC, la  $C_{max}$  era da 67,5 a 94,3 ng/mL e l' $AUC_{0-24}$  da 1,180 a 1,641 ng.hr/mL. L'esposizione è proporzionale al dosaggio tra 890 e 1340 microgrammi e correlata alla dose per il più ampio range di 450 mg e 1790 microgrammi. L'accumulo allo stato stazionario è circa 6-7 volte l'esposizione osservata ai livelli monodose. La clearance tra dose acuta e cronica è simile, a indicare l'assenza di variazioni dipendenti dal tempo della PK.

Quando tivozanib è stato valutato in uno studio sugli effetti del cibo in soggetti sani, un pasto ricco di grassi ha diminuito le concentrazioni di picco nel siero ( $C_{max}$ ) del 23,4% rispetto al digiuno. Non è stato osservato alcun effetto del cibo sull'esposizione globale (AUC). Sulla base di questi dati, tivozanib può essere somministrato a stomaco pieno o vuoto (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

Gli studi *in vitro* sui legami proteici hanno dimostrato che tivozanib è > 99% legato alle proteine plasmatiche. Nessuna dipendenza dalla concentrazione del legame proteinico del plasma è stata osservata nel range da 0,1 a 5  $\mu$ mol/L di tivozanib. L'albumina è il maggior legante di tivozanib nel plasma umano. Studi *in vitro* hanno dimostrato che tivozanib non è né un substrato né un inibitore della pompa di efflusso multifarmaco, la P-glicoproteina. Gli studi *in vitro* suggeriscono che tivozanib è un inibitore della BCRP intestinale.

### Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno dimostrato che il CYP3A4 e il CYP1A1 sono in grado di metabolizzare tivozanib. Tivozanib non modificato è la principale forma circolante della molecola e non sono stati individuati metaboliti principali nel siero ad un'esposizione uguale o maggiore al 10% dell'esposizione totale alla radioattività. Poiché il CYP1A1 è principalmente espresso in tessuti extraepatici come i polmoni e l'intestino, si è ritenuto improbabile che questa isoforma sia estensivamente coinvolta nel metabolismo epatico.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che i metaboliti di tivozanib possono subire una biotrasformazione mediata da UGT tramite le vie della UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 e UGT1A10. La N-glucoronidazione diretta di tivozanib è una via minore del metabolismo *in vitro*.

### Eliminazione

Dopo la somministrazione cronica di tivozanib in pazienti affetti da RCC per 21 giorni seguita da 7 giorni senza somministrazione di tivozanib, la  $C_{min}$  di tivozanib va da 16,0 a 30,9 ng/mL. Negli studi di valutazione della fase di eliminazione terminale, tivozanib aveva un  $t_{1/2}$  medio di 4,5 - 5,1 giorni. Dopo la somministrazione di una singola dose orale di [ $^{14}$ C] tivozanib, circa il 79% della radioattività è stata riscontrata nelle feci e circa il 12% nelle urine sotto forma di metaboliti. Nelle urine non è stato riscontrato tivozanib non modificato ad indicare che tivozanib non viene escreto dai reni. Tivozanib [ $^{14}$ C] era il materiale correlato a farmaco predominante nelle feci. Nelle feci non sono stati rilevati metaboliti contenenti [ $^{14}$ C] in percentuale superiore al 10% della dose.

## Popolazioni speciali

### Età, sesso e etnia

Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione, non vi sono effetti clinicamente rilevanti di età, sesso o etnia sulla farmacocinetica di tivozanib.

### Compromissione epatica

I risultati di uno studio a dose singola effettuato per valutare la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità di tivozanib in soggetti affetti da compromissione epatica mostrano che nel corso dell'intero periodo di valutazione, tivozanib è stato eliminato più lentamente dai soggetti affetti da compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B) o severa (Child-Pugh Classe C). L'esposizione a tivozanib era aumentata in pazienti affetti da compromissione epatica severa ( $AUC_{0-\infty}$  media di 4,0 volte) e in pazienti affetti da compromissione epatica moderata ( $AUC_{0-\infty}$  media di 2,6 volte). Nessun aumento significativo dell'esposizione è stato osservato nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A) ( $AUC_{0-\infty}$  media di 1,2 volte). Tivozanib deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da compromissione epatica moderata e la dose ridotta a una capsula da 1340 microgrammi da assumere a giorni alterni. Tivozanib non deve essere usato nei pazienti affetti da compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Compromissione renale

Studi clinici sono stati condotti con tivozanib in pazienti affetti da RCC con una concentrazione di creatinina nel siero  $\leq 2$  volte il limite superiore della norma, inclusi coloro che potrebbero essere stati sottoposti a precedente nefrectomia. Sebbene l'impatto di un'ulteriore insufficienza della funzionalità renale sulla disponibilità complessiva di tivozanib non sia noto, uno studio clinico ha dimostrato che non vi sono tracce di tivozanib immodificato nelle urine ad indicare che tivozanib non è eliminato dai reni. In base all'analisi farmacocinetica della popolazione rispetto all'esposizione a tivozanib, nessun aggiustamento posologico è richiesto nei pazienti affetti da compromissione renale lieve o moderata. L'esperienza sull'uso di tivozanib in pazienti affetti da compromissione renale severa è limitata e si consiglia pertanto cautela.

### Studi in vitro su CYP e UGT

Gli studi *in vitro* con tivozanib indicano che non è un induttore degli enzimi CYP. Gli studi *in vitro* condotti sui microsomi e gli epatociti del fegato umano per valutare l'attività dei CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 hanno dimostrato che tivozanib è un debole inibitore del CYP2B6 e CYP2C8. In base alla  $IC_{50}$  *in vitro* e alla  $C_{max}$  del prodotto non legato *in vivo*, è improbabile che tivozanib abbia interagito in maniera clinicamente rilevante con le sostanze attive metabolizzate da queste vie enzimatiche.

Gli studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che tivozanib non è un potente inibitore delle attività metaboliche dell'UGT (UDP-glucuronosiltransferasi) e che interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti con medicinali metabolizzati da queste vie sono improbabili.

### Studi in vitro sui trasportatori

Studi *in vitro* hanno dimostrato che tivozanib non è né un substrato né un inibitore della pompa di efflusso multifarmaco, la P-glicoproteina.

Tivozanib inibisce la proteina di trasporto BCRP *in vitro* a concentrazioni che probabilmente limitano l'effetto all'attività intestinale della BCRP *in vivo*.

La possibilità che tivozanib possa essere un substrato dei trasportatori diverso dalla P-glicoproteina non è stata studiata.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza per l'uso clinico sono le seguenti:



In studi di tossicità a dosi ripetute effettuati sui ratti, sono state osservate delle anomalie negli incisivi in crescita (denti sottili e fragili, perdita dei denti, malocclusione) a dosi di circa 2 volte superiori alla dose equivalente calcolata per uso umano mentre un'ipertrofia delle piastre di crescita è stata osservata a dosi di circa 0,7- 7 volte superiori alla dose equivalente calcolata per uso umano. Tivozanib ha dimostrato di essere responsabile di ipertrofia delle piastre di crescita, assenza di corpo luteo attivo e della mancata maturazione dei follicoli nelle scimmie cynomolgus a dosaggi che hanno prodotto esposizioni equivalenti a quelle osservate alla dose clinica raccomandata.

#### Riproduzione, mutagenesi, alterazione della fertilità

Tivozanib può compromettere la fertilità umana. In studi non clinici di valutazione dei parametri di accoppiamento e fertilità nei ratti maschi, dosi > 2 volte superiori alla dose clinica raccomandata hanno prodotto un aumento del peso dell'epididimio e dei testicoli associato a infertilità. Un aumento del peso dei testicoli è stato osservato a una dose 7 volte superiore alla dose clinica raccomandata. Nei ratti femmina è stato osservato un aumento di feti non vitali a una dose 0,7 volte superiore alla dose clinica raccomandata, mentre livelli di dosaggio  $\geq 2$  volte alla dose clinica raccomandata hanno prodotto infertilità.

Tivozanib è risultato teratogeno, embriotossico e fetotossico nelle femmine di ratto gravide a livelli di dosaggio 5 volte inferiori alla dose clinica raccomandata (in base a una persona di 60 kg di peso). Studi effettuati su femmine di coniglio gravide non hanno riscontrato alcun effetto sulla salute della madre o sullo sviluppo embrio-fetale a dosi di circa 0,6 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata.

#### Carcinogenesi

Non sono stati eseguiti studi di carcinogenicità su tivozanib.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Fotivda 890 microgrammi capsule rigide

##### *Contenuto della capsula*

Mannitolo

Magnesio stearato

##### *Involucro della capsula*

Gelatina

Biossido di titanio (E171)

Indigotina (E132)

Ossido di ferro giallo (E172)

##### *Inchiostro da stampa (giallo)*

Gommalacca

Glicole propilenico

Soluzione di ammoniaca forte

Biossido di titanio (E171)

Tartrazina lacca alluminio (E102)

##### *Inchiostro da stampa (blu)*

Gommalacca

Glicole propilenico

Soluzione di ammoniaca forte

Indigotina lacca alluminio (E132)

## Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide

### *Contenuto della capsula*

Mannitolo  
Magnesio stearato

### *Involucro della capsula*

Gelatina  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)

### *Inchiostro da stampa (blu)*

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Soluzione di ammoniaca forte  
Indigotina lacca alluminio (E132)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare il flacone ermeticamente chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in HDPE bianco con chiusura a prova di bambino contenente 21 capsule rigide.  
Ogni confezione contiene 1 flacone.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EUSA Pharma (UK) Limited  
Breakspear Park, Breakspear Way  
Hemel Hempstead, HP2 4TZ  
Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fotivda 890 microgrammi capsule rigide  
EU/1 /17/1215/001

Fotivda 1340 microgrammi capsule rigide  
EU/1/17/1215/002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon County Armagh  
BT63 5UA  
REGNO UNITO

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco