

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fotivda 890 microgrammes, gélule
Fotivda 1 340 microgrammes, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fotivda 890 microgrammes, gélule

Chaque gélule contient du chlorhydrate de tivozanib monohydraté équivalant à 890 microgrammes de tivozanib.

Excipients aux effets connus

Chaque gélule contient des traces de tartrazine (E102) (8-12 % de la composition de l'encre d'impression jaune) (voir rubrique 4.4).

Fotivda 1 340 microgrammes, gélule

Chaque gélule contient du chlorhydrate de tivozanib monohydraté équivalant à 1 340 microgrammes de tivozanib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Fotivda 890 microgrammes, gélule

Gélule dotée d'une coiffe opaque bleu foncé et d'un corps opaque jaune vif, portant l'inscription « TIVZ » à l'encre jaune sur la coiffe et l'inscription « LD » à l'encre bleu foncé sur le corps.

Fotivda 1 340 microgrammes, gélule

Gélule dotée d'une coiffe opaque jaune vif et d'un corps opaque jaune vif, portant l'inscription « TIVZ » à l'encre bleu foncé sur la coiffe et l'inscription « SD » à l'encre bleu foncé sur le corps.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fotivda est indiqué en traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Fotivda doit être supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de tivozanib est de 1 340 microgrammes 1 fois par jour pendant 21 jours, suivis d'une période de repos de 7 jours, constituant un cycle de traitement complet de 4 semaines.

Ce schéma thérapeutique doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Fotivda ne doit pas être administré à raison de plus de 1 dose par jour.

Modification posologique

La survenue d'effets indésirables peut nécessiter l'interruption temporaire du traitement par tivozanib et/ou une réduction de la dose (voir rubrique 4.4). Dans l'étude pivot, la dose a été réduite pour des événements de grade 3 et le traitement interrompu pour des événements de grade 4.

Si une réduction de dose est nécessaire, la dose de tivozanib peut être réduite à 890 microgrammes 1 fois par jour avec le schéma thérapeutique normal de 21 jours d'administration, suivis d'une période de repos de 7 jours.

Oubli de dose

En cas d'oubli de dose, il ne faut pas prendre de dose de remplacement pour compenser la dose manquée. La dose suivante doit être prise au moment suivant prévu.

En cas de vomissements, il ne faut pas prendre de dose de remplacement ; la dose suivante doit être prise au moment suivant prévu.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du tivozanib chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'existe pas d'utilisation justifiée du tivozanib dans la population pédiatrique dans l'indication de carcinome à cellules rénales avancé.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Il est conseillé de faire preuve de prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de l'expérience limitée, ainsi que chez les patients sous dialyse car il n'y a pas d'expérience concernant le traitement par tivozanib dans cette population de patients.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Tous les patients doivent faire l'objet d'une épreuve fonctionnelle hépatique, avec un dosage des taux d'alanine-aminotransférase (ALAT), d'aspartate-aminotransférase (ASAT), de bilirubine et de phosphatase alcaline (PAL), afin de déterminer la fonction hépatique avant et pendant le traitement par tivozanib.

Le tivozanib n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ne doivent prendre qu'une gélule de tivozanib à 1 340 microgrammes 1 jour sur 2 car ils peuvent avoir davantage de risques de présenter des effets indésirables en raison de l'exposition accrue associée à la dose de 1 340 microgrammes par jour (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2). Aucun ajustement posologique n'est requis lors de l'administration du tivozanib à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Le tivozanib doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée et la tolérance du traitement doit être surveillée attentivement.

Mode d'administration

Fotivda doit être administré par voie orale.

Fotivda peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Les gélules doivent être avalées en entier avec un verre d'eau et ne doivent pas être ouvertes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypertension artérielle

Dans les études cliniques portant sur le tivozanib, des cas d'hypertension artérielle (y compris d'hypertension artérielle sévère persistante) sont survenus (voir rubrique 4.8). Chez approximativement un tiers des patients, l'hypertension artérielle est apparue dans les 2 premiers mois de traitement. La pression artérielle doit être bien contrôlée avant le début du traitement par tivozanib. Pendant le traitement, les patients doivent être surveillés afin de détecter la survenue d'une hypertension artérielle et traités si nécessaire avec un traitement antihypertenseur selon la pratique médicale courante. En cas d'hypertension artérielle persistante malgré un traitement antihypertenseur, la dose de tivozanib doit être réduite ou le traitement interrompu et repris à une dose inférieure une fois la pression artérielle contrôlée, selon l'évaluation clinique (voir rubrique 4.2). L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'hypertension artérielle sévère persistante, de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (voir ci-dessous) ou d'autres complications de l'hypertension artérielle. Les patients sous traitement antihypertenseur doivent toujours être surveillés afin de détecter la survenue d'une hypotension lorsque le traitement par tivozanib est interrompu ou arrêté.

Événements thrombo-emboliques artériels

Dans les études cliniques portant sur le tivozanib, des événements thrombo-emboliques artériels (ETEA) sont survenus (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque d'ETEA incluent: pathologie maligne, âge >65 ans, hypertension artérielle, diabète, tabagisme, hypercholestérolémie et antécédents de maladie thrombo-embolique. Le tivozanib n'a pas été étudié chez les patients ayant présenté un ETEA lors des 6 mois précédant le début de l'étude clinique. Le tivozanib doit être utilisé avec précaution chez les patients à risque ou présentant des antécédents de ces événements (infarctus du myocarde ou AVC par exemple).

Événements thrombo-emboliques veineux

Dans les études cliniques portant sur le tivozanib, des événements thrombo-emboliques veineux (ETEV) ont été rapportés, y compris une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque d'ETEV incluent: chirurgie lourde, polytraumatisme, antécédents d'ETEV, âge avancé, obésité, insuffisance cardiaque ou respiratoire et immobilité prolongée. Le tivozanib n'a pas été étudié chez les patients ayant présenté un ETEV lors des 6 mois précédant le début de l'étude clinique. La décision thérapeutique, en particulier chez les patients à risque de présenter des ETEV, doit être basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

Insuffisance cardiaque

Dans les études cliniques portant sur le tivozanib en monothérapie pour le traitement de patients atteints d'un CCR, une insuffisance cardiaque a été rapportée (voir rubrique 4.8). Les signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque doivent être régulièrement surveillés au cours du traitement par tivozanib. La prise en charge des événements d'insuffisance cardiaque peut nécessiter l'interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement et/ou une réduction de la dose de tivozanib, ainsi que le traitement des causes sous-jacentes potentielles de l'insuffisance cardiaque, comme l'hypertension artérielle par exemple.

Hémorragie

Dans les études cliniques portant sur le tivozanib, des événements hémorragiques ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Le tivozanib doit être utilisé avec précaution chez les patients à risque ou présentant des antécédents d'hémorragies. Si un saignement nécessite une intervention médicale, le traitement par tivozanib doit être interrompu temporairement.

Protéinurie

Des cas de protéinurie ont été rapportés dans les études cliniques portant sur le tivozanib (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller les patients à la recherche d'une protéinurie avant le début du traitement et régulièrement pendant celui-ci. Chez les patients présentant une protéinurie de grade 2 (>1,0-3,4 g/24 heures) ou de grade 3 ($\geq 3,5$ g/24 heures) (classification NCI CTCAE [*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*]), la dose de tivozanib doit être réduite ou le traitement interrompu temporairement. Si le patient développe une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique), le traitement par tivozanib doit être arrêté. Les facteurs de risque de la protéinurie incluent l'hypertension artérielle.

Hépatotoxicité

Dans les études cliniques portant sur le tivozanib, des augmentations des taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine ont été rapportées (voir rubrique 4.8). La majorité des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT n'étaient pas accompagnés d'augmentation concomitante de la bilirubine. Les taux d'ASAT, d'ALAT, de bilirubine et de PAL doivent être surveillés avant le début du traitement par tivozanib et régulièrement pendant celui-ci en raison du risque potentiel d'hépatotoxicité (voir rubrique 4.2). Le tivozanib n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère. Les patients présentant une atteinte hépatique modérée ne doivent prendre qu'une gélule de tivozanib à 1 340 microgrammes 1 jour sur 2 car ils peuvent avoir davantage de risques de présenter des effets indésirables en raison de l'exposition accrue associée à la dose de 1 340 microgrammes par jour (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement posologique n'est requis lors de l'administration du tivozanib à des patients présentant une atteinte hépatique légère. Le tivozanib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une atteinte hépatique légère et modérée et la tolérance du traitement doit être surveillée attentivement.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Dans les études cliniques, un cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) a été confirmé après le traitement par tivozanib (voir rubrique 4.8). Le PRES est un trouble neurologique qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion, une cécité et d'autres troubles visuels et neurologiques. Une hypertension artérielle légère à sévère peut être présente. Une imagerie par résonance magnétique est nécessaire pour confirmer le diagnostic de PRES. Le traitement par tivozanib doit être arrêté chez les patients présentant des signes ou des symptômes de PRES. La sécurité de la ré-introduction du traitement par tivozanib chez les patients ayant présenté un PRES n'est pas connue ; le tivozanib doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Syndrome main-pied

Dans les études cliniques portant sur le tivozanib, des cas de syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire) ont été rapportés. La plupart des événements rapportés au cours des cinq études conduites avec le tivozanib en monothérapie dans le carcinome à cellules rénales étaient de grade CTC 1 ou 2 (un événement de grade CTC ≥ 3 a été observé chez <2 % des patients traités par tivozanib) et il n'y a pas eu d'événement grave (voir rubrique 4.8). La prise en charge des patients présentant un

syndrome main-pied peut comprendre des traitements topiques symptomatiques, une interruption temporaire du traitement et/ou une réduction de la dose, voire, l'arrêt définitif du traitement dans les cas sévères ou persistants.

Allongement de l'intervalle QT

Dans les études cliniques portant sur le tivozanib, un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté (voir rubrique 4.8 et rubrique 5.1). L'allongement de l'intervalle QT/QTc peut conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires. Il est recommandé d'utiliser le tivozanib avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou d'autres maladies cardiaques préexistantes pertinentes ainsi que chez ceux recevant d'autres médicaments connus pour augmenter l'intervalle QT. La surveillance par des électrocardiogrammes avant le début du traitement et régulièrement par la suite, ainsi que la surveillance du maintien des électrolytes (calcium, magnésium et potassium par exemple) dans les valeurs normales sont recommandés.

Perforations/fistules gastro-intestinales

Il est recommandé de surveiller régulièrement l'apparition de symptômes de perforation ou de fistule gastro-intestinale pendant le traitement par tivozanib. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients à risque de perforation ou de fistule gastro-intestinale.

Complications de cicatrisation des plaies

À titre de précaution, l'interruption temporaire du traitement par tivozanib est recommandée chez les patients subissant des interventions chirurgicales lourdes. La décision de reprendre le traitement par tivozanib après l'opération doit reposer sur le constat clinique d'une cicatrisation appropriée des plaies.

Hypothyroïdie

Dans les études cliniques portant sur le tivozanib, des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les cas observés sont survenus à tout moment pendant le traitement par tivozanib, dès les 2 premiers mois de traitement. Les facteurs de risque d'hypothyroïdie incluent: antécédents d'hypothyroïdie et prise de médicaments antithyroïdiens. La fonction thyroïdienne doit être surveillée avant le début du traitement par tivozanib et régulièrement pendant celui-ci. L'hypothyroïdie doit être traitée conformément à la pratique médicale courante.

Patients âgés

Les cas de dysphonie, de diarrhée, de fatigue, de perte de poids, de perte d'appétit et d'hypothyroïdie sont survenus plus fréquemment chez les patients ≥ 65 ans. Les professionnels de santé doivent être conscients que les patients âgés peuvent présenter un risque accru d'effets indésirables.

Tartrazine

Les gélules de Fotivda à 890 microgrammes contiennent de la tartrazine (E102) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Anévrismes et dissections artérielles

L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration de Fotivda, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Contre-indication d'utilisation concomitante

Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont contre-indiquées. Si un patient prend déjà du millepertuis, celui-ci doit être arrêté avant de commencer le traitement par tivozanib. L'effet inducteur du millepertuis peut persister pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par millepertuis (voir rubrique 4.3).

Inducteurs puissants du CYP3A4

Dans une étude clinique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 1 340 microgrammes de tivozanib avec un inducteur puissant du CYP3A4 à l'état d'équilibre (rifampicine à raison de 600 mg 1 fois par jour) a diminué la demi-vie moyenne du tivozanib de 121 à 54 heures, phénomène associé à une diminution de 48 % de l'ASC_{0-∞} après administration unique par rapport à l'ASC_{0-∞} en l'absence de rifampicine. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC_{0-24h} n'ont pas été affectées de manière significative (augmentation de 8 % et diminution de 6 % respectivement). Les effets cliniques des inducteurs puissants du CYP3A4 sur l'administration quotidienne répétée de tivozanib n'ont pas été étudiés mais le délai moyen nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre et la concentration sérique moyenne à l'état d'équilibre du tivozanib peuvent potentiellement être réduits, en raison de la diminution de la demi-vie. Si l'administration concomitante de tivozanib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 est nécessaire, il est recommandé de faire preuve de prudence. Les inducteurs modérés du CYP3A4 ne devraient pas avoir d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au tivozanib.

Inhibiteurs du CYP3A4

Dans une étude clinique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de tivozanib avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole (à raison de 400 mg 1 fois par jour), n'a eu aucune influence sur les concentrations sériques de tivozanib (C_{max} ou ASC) ; l'exposition au tivozanib est donc peu susceptible d'être altérée par les inhibiteurs du CYP3A4.

Médicaments pour lesquels l'absorption intestinale est limitée par la BCRP

Le tivozanib inhibe la protéine de transport BCRP *in vitro*, mais la pertinence clinique de cette observation est inconnue (voir rubrique 5.2). Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de tivozanib et de rosuvastatine. Sinon, il faut envisager l'administration d'une statine non sujette à une limitation de l'absorption intestinale par la BCRP. Les patients prenant par voie orale un substrat de la BCRP associé à une interaction d'efflux cliniquement pertinente au niveau de l'intestin doivent respecter un intervalle approprié (p. ex. 2 heures) entre la prise du tivozanib et celle du substrat de la BCRP.

Contraceptifs

On ignore actuellement si le tivozanib est susceptible de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les femmes utilisant ce type de contraceptifs doivent donc également utiliser une méthode barrière (voir rubrique 4.6).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent éviter de devenir enceintes lorsqu'elles sont traitées par tivozanib. Les partenaires de sexe féminin des patients de sexe masculin prenant du tivozanib doivent également éviter de devenir enceintes. Des méthodes de contraception efficaces doivent être utilisées par les patients de sexe masculin et féminin et leurs partenaires pendant le traitement et pendant au moins un mois après la fin de celui-ci. On ignore actuellement si le tivozanib est susceptible de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les femmes utilisant ce type de contraceptifs doivent donc également utiliser une méthode barrière.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tivozanib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le tivozanib ne

doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si le tivozanib est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle est traitée par tivozanib, le risque potentiel pour le fœtus doit être expliqué à la patiente.

Allaitement

On ne sait pas si le tivozanib est excrété dans le lait maternel, mais cela est possible. En raison du risque d'effets indésirables médiés par le tivozanib chez l'enfant allaité, les femmes ne doivent pas allaiter pendant leur traitement par tivozanib.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal indiquent que la fertilité masculine et féminine peut être affectée par le traitement par tivozanib (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tivozanib pourrait avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut conseiller aux patients d'être prudents lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent une machine s'ils ressentent des symptômes de type asthénie, fatigue et/ou étourdissements pendant le traitement par tivozanib (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les données de 674 patients atteints d'un CCR avancé qui ont reçu le tivozanib comme traitement initial dans les cinq études principales portant sur le tivozanib en monothérapie dans le CCR ont été analysées dans le cadre de l'évaluation globale de la sécurité d'emploi et de la tolérance du tivozanib.

L'effet indésirable grave le plus important est l'hypertension artérielle.

Les effets indésirables les plus fréquents, tout grade confondu, comprennent l'hypertension artérielle (47,6 %), la dysphonie (26,9 %), la fatigue (25,8 %) et la diarrhée (25,5 %).

Dans les cinq études principales portant sur le tivozanib en monothérapie dans le CCR, le tivozanib a été arrêté chez un total de 20 patients (3 %) en raison d'effets indésirables, le plus souvent à cause d'une hypertension artérielle (0,4 %), d'une hypertension artérielle sévère persistante (0,3 %) ou d'un infarctus du myocarde aigu (0,3 %). Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à une réduction de dose/interruption du traitement par tivozanib étaient l'hypertension artérielle (4,7 %), la diarrhée (3,1 %) et la fatigue (1,8 %).

Chez les patients recevant le tivozanib à titre de traitement initial, trois effets indésirables ont eu une issue fatale : un cas d'hypertension artérielle non contrôlée dans le cadre d'une suspicion de surdosage (voir rubrique 4.9) et deux cas simplement signalés comme des décès.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables survenus chez les patients qui ont reçu le tivozanib comme traitement initial dans les cinq études principales portant sur le tivozanib en monothérapie dans le CCR ont été regroupés et sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque SOC, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1: Tableau récapitulatif des effets indésirables (présentés en utilisant les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues)

Classification par discipline médicale	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé
Infections et infestations			Infection fongique Éruption pustuleuse		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Thrombopénie Augmentation du taux d'hémoglobine		
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie Goitre ¹		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	Anorexie			
Affections psychiatriques		Insomnie			
Affections du système nerveux	Céphalées	Neuropathie périphérique ² Étourdissements Dysgueusie ³	Accident ischémique transitoire Troubles de la mémoire ⁴	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) ⁵	
Affections oculaires		Troubles de la vision ⁶	Larmoiement		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige Acouphène	Congestion auriculaire		
Affections cardiaques		Infarctus du myocarde (aigu)/ischémie ⁷ Angine de poitrine Tachycardie ⁸	Œdème pulmonaire Insuffisance coronarienne Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme		

Classification par discipline médicale	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé
Affections vasculaires	Hypertension artérielle	Hémorragie ⁹ Événements thrombo-emboliques artériels ¹⁰ Événements thrombo-emboliques veineux ¹¹ Hypertension artérielle sévère persistante ¹² Bouffées vasomotrices ¹³			Anévrismes et dissections artérielles
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ¹⁴ Dysphonie Toux	Épistaxis Rhinorrhée Congestion nasale			
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales ¹⁵ Nausées Diarrhée Stomatite ¹⁶	Pancréatite ¹⁷ Dysphagie ¹⁸ Vomissements Reflux gastro-œsophagien Distension abdominale Glossite ¹⁹ Gingivite ²⁰ Dyspepsie Constipation Sécheresse buccale Flatulences	Ulcère duodéal		
Affections hépatobiliaires		Augmentation du taux d'ALAT/ASAT ²¹ Augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline			

Classification par discipline médicale	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)/syndrome main-pied	Exfoliation cutanée Érythème ²² Prurit ²³ Alopécie Éruption cutanée ²⁴ Acné ²⁵ Sécheresse cutanée	Urticaire Dermatite ²⁶ Hyperhidrose Xérodermie		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie	Arthralgie Myalgie Douleurs thoraciques musculo-squelettiques	Faiblesse musculaire		
Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie Augmentation du taux sanguin de créatinine			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs ²⁷ Asthénie Fatigue	Douleurs thoraciques ²⁸ Frissons ²⁹ Pyrexie Œdème périphérique	Inflammation des muqueuses		
Investigations	Perte de poids	Augmentation du taux d'amylase Augmentation du taux de lipase Augmentation du taux sanguin de thyroestimuline			

Les effets indésirables survenus dans le cadre des études cliniques sont présentés en utilisant les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues.

Les termes suivants ont été combinés :

- 1 Goitre comprenant goitre et goitre nodulaire toxique
- 2 Neuropathie périphérique comprenant hyperesthésie, hypoesthésie, mononeuropathie, neuropathie périphérique, neuropathie périphérique sensitive et paresthésie
- 3 Dysgueusie comprenant agueusie, dysgueusie et hypogueusie
- 4 Troubles de la mémoire comprenant amnésie et troubles de la mémoire
- 5 Aucun cas de PRES n'a été observé chez les patients traités par tivozanib dans les cinq études portant sur la monothérapie dans le CCR. Un patient a présenté un PRES de grade 4 et une hypertension artérielle dans l'Étude AV-951-09-901.
- 6 Troubles de la vision comprenant réduction de l'acuité visuelle, vision trouble et troubles de la vision
- 7 Infarctus du myocarde (aigu)/ischémie comprenant infarctus du myocarde aigu, ischémie et infarctus du myocarde
- 8 Tachycardie comprenant tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire, tachycardie et tachycardie paroxystique
- 9 Hémorragies comprenant hémorragie surrénalienne, hémorragie anale, hémorragie du col de l'utérus, ulcère duodénal hémorragique, saignement gingival, hématémèse, hémoptysie, anémie hémorragique, gastrite érosive hémorragique, AVC hémorragique, hémorragie buccale, hémorragie pulmonaire et hémorragie des voies respiratoires

- 10 Événements thrombo-emboliques artériels comprenant infarctus du myocarde aigu, thrombose artérielle, thrombose d'une artère iliaque, AVC ischémique, infarctus du myocarde et accident ischémique transitoire
- 11 Événements thrombo-emboliques veineux comprenant thrombose veineuse profonde, embolie veineuse et embolie pulmonaire
- 12 Hypertension artérielle sévère persistante comprenant crise hypertensive
- 13 Bouffées vasomotrices comprenant bouffées vasomotrices et bouffées de chaleur
- 14 Dyspnée comprenant dyspnée et dyspnée d'effort
- 15 Douleurs abdominales comprenant inconfort abdominal, douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes et contracture abdominale
- 16 Stomatite comprenant inconfort buccal, trouble buccal et stomatite
- 17 Pancréatite comprenant pancréatite et pancréatite aiguë
- 18 Dysphagie comprenant dysphagie, odynophagie et douleurs oropharyngées
- 19 Glossite comprenant glossite et glossodynie
- 20 Gingivite comprenant saignement gingival, trouble gingival, douleurs gingivales et gingivite
- 21 Augmentation du taux d'alanine-aminotransférase (ALAT)/aspartate-aminotransférase (ASAT) comprenant augmentation du taux d'ALAT et augmentation du taux d'ASAT
- 22 Érythème comprenant érythème, érythème généralisé et érythème palmaire
- 23 Prurit comprenant prurit généralisé et prurit
- 24 Éruption cutanée comprenant éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse
- 25 Acné comprenant acné et dermatite acnéiforme
- 26 Dermatite comprenant dermatite et dermatite bulleuse
- 27 Douleurs comprenant douleurs osseuses, douleurs cancéreuses, douleurs au flanc, douleurs à l'aîne, douleurs buccales, douleurs, douleurs au niveau des extrémités et douleurs tumorales
- 28 Douleurs thoraciques comprenant douleurs thoraciques et douleurs thoraciques non cardiaques
- 29 Frissons comprenant frissons et hypothermie

Description de certains effets indésirables

Hypertension artérielle

Une hypertension artérielle a été rapportée en tant qu'effet indésirable chez 47,6 % des patients traités par tivozanib; chez 23,0 % des patients, l'hypertension artérielle était de grade CTC ≥ 3 . Une hypertension artérielle sévère persistante (« crise hypertensive ») a été signalée comme effet indésirable chez 1,0 % des patients, de grade CTC 3 ou plus chez 0,9 % des patients. Un patient est décédé des suites d'une hypertension artérielle non contrôlée dans le cadre d'une suspicion de surdosage.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

Un PRES (également connu sous le nom de syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible [*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS*]) a été confirmé chez un patient non atteint de CCR après environ 8 semaines de traitement par tivozanib. Le PRES est un trouble neurologique qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion, une cécité et d'autres troubles visuels et neurologiques. Une hypertension artérielle légère à sévère peut être présente (voir rubrique 4.4).

Événements thrombo-emboliques veineux

Une embolie pulmonaire a été rapportée chez des patients (0,7 %) qui ont reçu le tivozanib comme traitement initial dans les cinq études principales portant sur le tivozanib en monothérapie dans le CCR, la majorité de ces événements étant de grade CTC ≥ 3 (voir rubrique 4.4). Une thrombose veineuse profonde a également été rapportée chez deux patients (0,3 %) et était de grade CTC ≥ 3 chez un patient (0,1 %) recevant le tivozanib en traitement initial.

Événements thrombo-emboliques artériels

Les effets indésirables thrombo-emboliques artériels rapportés chez les patients qui ont reçu le tivozanib comme traitement initial étaient les suivants : AVC ischémique (1,0 %), infarctus du myocarde (0,7 %), accident ischémique transitoire (0,7 %) et infarctus du myocarde aigu (0,4 %) - la majorité de ces événements étaient au moins de grade CTC 3 - plus thrombose d'une artère iliaque (0,1 %). Il n'y a eu aucun décès dû aux effets indésirables thrombo-emboliques artériels chez les patients recevant le tivozanib à titre de traitement initial mais un infarctus du myocarde chez un patient recevant le tivozanib en deuxième ligne a eu une issue fatale.

Insuffisance cardiaque

Un œdème pulmonaire a été rapporté chez deux patients (0,3 %) recevant le tivozanib à titre de traitement initial dans les cinq études principales portant sur le tivozanib en monothérapie dans le CCR. Ces deux événements étaient de grade CTC 3 (voir rubrique 4.4).

Allongement de l'intervalle QT/QTc

Un allongement de l'intervalle QT a été rapporté chez deux patients (grade CTC 2 et 3) dans l'étude portant sur la sécurité cardiaque du tivozanib. Aucun de ces deux cas n'a été considéré comme grave (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.1).

Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie a été rapportée en tant qu'effet indésirable chez 5,6 % des patients au cours du traitement initial et il s'agissait d'un événement de grade CTC 2 ou moins dans tous les cas. Cet événement a été rapporté comme grave chez un patient.

Hémorragie

Des effets indésirables hémorragiques ont été rapportés dans les études principales portant sur le tivozanib en monothérapie en première ligne (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration –

France

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé (ANSM)
et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.
Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou
---	---

Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

Fax : (+33) 3 83 65 61 33

E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi - Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél. : (+352) 2478 5592

Fax : (+352) 2479 5615

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Deux patients ont reçu des doses excessives de tivozanib pendant les études portant sur le tivozanib en monothérapie. Un patient ayant des antécédents d'hypertension artérielle a présenté une aggravation d'hypertension non contrôlée qui s'est avérée fatale après la prise de 3 doses de tivozanib à 1 340 microgrammes sur une seule journée (soit 4 020 microgrammes au total). Le second patient qui a pris 2 doses de tivozanib à 1 340 microgrammes sur une seule journée (soit 2 680 microgrammes au total) n'a présenté aucun effet indésirable.

La pression artérielle doit être bien contrôlée avant le début du traitement par tivozanib et, pendant le traitement, les patients doivent être surveillés afin de détecter la survenue d'une hypertension artérielle (voir rubrique 4.4).

En cas de suspicion de surdosage, le traitement par tivozanib doit être arrêté et le patient doit être surveillé afin de détecter la survenue d'une hypertension artérielle et traité si nécessaire avec un traitement antihypertenseur.

Il n'y a pas de traitement spécifique ni d'antidote en cas de surdosage en tivozanib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01XE34

Mécanisme d'action

Le tivozanib bloque puissamment et sélectivement les 3 récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*Vascular Endothelial Growth Factor receptors*, VEGFR) et bloque également différentes réponses biochimiques et biologiques induites par le VEGF *in vitro*, y compris la phosphorylation induite par le ligand VEGF des trois récepteurs VEGFR 1, 2 et 3, et la prolifération des cellules endothéliales humaines. La deuxième kinase la plus puissamment inhibée est c-kit, qui est 8 fois moins sensible à l'inhibition par le tivozanib que les VEGFR 1, 2 et 3. Le VEGF est un puissant facteur mitogène qui joue un rôle central dans l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire des tissus tumoraux. En bloquant l'activation des VEGFR induite par le VEGF, le tivozanib inhibe l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire dans les tissus tumoraux, ce qui entraîne l'inhibition de la croissance tumorale *in vivo*.

Efficacité clinique

L'efficacité du tivozanib dans le traitement du CCR avancé a été étudiée dans l'étude clinique randomisée décrite ci-après.

Étude AV-951-09-301

Cette étude clinique contrôlée était une étude randomisée de phase III, multicentrique, en ouvert et internationale comparant le tivozanib au sorafénib chez des patients atteints d'un CCR avancé. Cinq-cent-dix-sept (517) patients atteints d'un CCR récidivant ou métastatique avec une composante à cellules claires ont été randomisés (1/1) pour recevoir du tivozanib à raison de 1 340 microgrammes 1 fois par jour pendant 3 semaines suivies de 1 semaine de repos (schéma 3/1) ou du sorafénib à raison de 400 mg 2 fois par jour. L'étude a inclus des patients ayant déjà tous subi une néphrectomie, et soit n'ayant reçu aucun traitement antérieur, soit pas plus d'un traitement systémique antérieur pour leur maladie métastatique (immunothérapie/chimiothérapie) ; un traitement antérieur ciblant le VEGF ou la mTOR (*mechanistic Target of Rapamycin*) n'était pas autorisé. Le passage dans le bras tivozanib était

autorisé en cas de progression d'après les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) sous sorafénib dans le cadre du protocole d'une étude d'extension séparée.

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) d'après un examen radiologique indépendant en aveugle ; les critères de jugement secondaires clés incluaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO) d'après un examen radiologique indépendant.

La population en intention de traiter (ITT) incluait 517 patients, 260 randomisés dans le bras tivozanib et 257 randomisés dans le bras sorafénib. Les caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion étaient globalement bien équilibrées entre les bras tivozanib et sorafénib en ce qui concerne l'âge (âge moyen 58,2 vs 58,4 ans respectivement), le sexe (71,2 % vs 73,5 % d'hommes respectivement), l'origine ethnique (95,8 % vs 96,9 % de Blancs respectivement), la zone géographique (88,1 % vs 88,7 % de patients d'Europe centrale/orientale respectivement) et le traitement antérieur pour le CCR métastatique (69,6 % vs 70,8 % de patients naïfs de traitement respectivement). Pour les 30 % de patients ayant reçu un traitement antérieur, le traitement prédominant était l'interféron alpha en monothérapie, reçu par 75 patients dans le bras tivozanib et 62 patients dans le bras sorafénib.

Le tivozanib a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSP et du TRO par rapport au sorafénib d'après l'examen radiologique indépendant (Tableau 2 et Figure 1).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression, d'après un examen radiologique indépendant (population ITT)

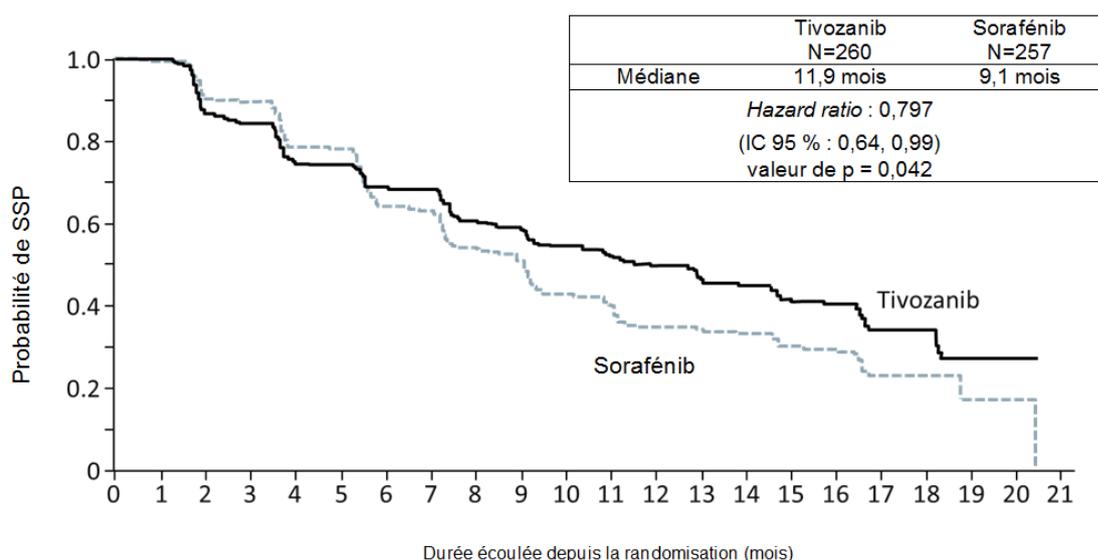


Tableau 2 : Analyse de l'efficacité d'après un examen radiologique indépendant (population ITT)

	Tivozanib		Sorafénib		Hazard Ratio (IC 95 %)	Valeur de p (test du log-rank)
Survie sans progression [médiane, mois (IC 95 %)], population ITT	N = 260	11,9 (9,3, 14,7)	N = 257	9,1 (7,3, 9,5)	0,797 (0,639, 0,993) ^a	0,042 ^b
Taux de réponse objective (IC 95 %), population ITT	N = 260	33,1 % (27,4, 39,2)	N = 257	23,3 % (18,3, 29,0)		0,014 ^c
Survie sans progression, sous-groupe de patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour leur CCR métastatique [médiane, mois (IC 95 %)]	N = 181	12,7 (9,1, 15,0)	N = 181	9,1 (7,3, 10,8)	0,756 (0,580, 0,985) ^d	0,037 ^e
Survie sans progression, sous-groupe de patients ayant reçu un traitement antérieur pour leur maladie métastatique [médiane, mois (IC 95 %)]	N = 78	11,9 (8,0, 16,6)	N = 76	9,1 (7,2, 11,1)	0,877 (0,587, 1,309) ^d	0,520 ^e

^a Hazard ratio pour le bras tivozanib vs. le bras sorafénib, basé sur un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié. Les facteurs de stratification sont le nombre de traitements antérieurs (0 ou 1) et le nombre de sites métastatiques/organes envahis (1 ou ≥ 2). En supposant la proportionnalité des risques, un hazard ratio inférieur à 1 indique une réduction du taux de risque en faveur du tivozanib ;

^b Valeur de p basée sur un test du log-rank stratifié. Les facteurs de stratification sont le nombre de traitements antérieurs (0 ou 1) et le nombre de sites métastatiques/organes envahis (1 ou ≥ 2) ;

^c Valeur de p basée sur un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié. Les facteurs de stratification sont le nombre de traitements antérieurs (0 ou 1) et le nombre de sites métastatiques/organes envahis (1 ou ≥ 2) ;

^d Hazard ratio pour les analyses en sous-groupes dans le bras tivozanib vs. le bras sorafénib, basé sur un modèle à risques proportionnels de Cox non stratifié. En supposant la proportionnalité des risques, un hazard ratio inférieur à 1 indique une réduction du taux de risque en faveur du tivozanib ;

^e Valeur de p pour les analyses en sous-groupes basée sur un test du log-rank non stratifié.

La SG était un critère de jugement secondaire clé dans l'étude pivot et l'analyse a inclus les données de tous les patients randomisés, y compris ceux ayant présenté une progression sous sorafénib et passés dans le bras tivozanib dans le cadre de l'étude d'extension. Dans la population ITT, il y a eu une petite différence numérique entre les deux bras en termes de survie globale. La SG médiane était de 28,2 mois (IC 95 % 22,5, 33,0) dans le bras tivozanib versus 30,8 mois (IC 95 % 28,4, 33,3) dans le bras sorafénib (HR = 1,147, p = 0,276).

Patients âgés

Dans une étude clinique contrôlée (AV-951-09-301), dans laquelle 25 % des patients recevant le tivozanib avaient ≥ 65 ans, aucune différence globale n'a été observée en termes d'efficacité entre les patients âgés et plus jeunes (voir rubrique 4.2).

Dans les études principales portant sur le CCR, certains effets indésirables sont survenus plus fréquemment chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude portant sur la sécurité cardiaque conduite chez 50 patients atteints de tumeurs solides avancées et traités par tivozanib à raison de 1 340 microgrammes par jour pendant 21 jours, la variation moyenne du QTcF par rapport à l'inclusion était de 6,8 ms le jour 21 du traitement. La variation maximale du QTcF par rapport à l'inclusion était de 9,3 ms (IC 90 % : 5, 13,6), survenue 2,5 heures après l'administration le jour 21. La variation de la tendance centrale pour tous les jours mesurés et sur toutes les échéances était de 2,2 ms. Aucun patient n'a présenté de nouvelle variation > 500 ms du QTcF ; 2 patients (4 %) ont présenté des valeurs de QTcF > 480 ms. Un patient (2 %) a présenté une variation du QTcF > 60 ms par rapport à l'inclusion et 6 patients (12 %) ont présenté une variation de 30 ms à 60 ms par rapport à l'inclusion (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le tivozanib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration de tivozanib par voie orale, les concentrations sériques maximales sont atteintes après environ 2 à 24 heures. Après une dose unique de 1 340 microgrammes, la C_{max} moyenne était de 10,2 à 25,2 ng/mL sur l'ensemble des études conduites chez des sujets sains et des patients. L' ASC_{0-inf} après administration unique pour les sujets sains ayant reçu 1 340 microgrammes de tivozanib était de 1 950 à 2 491 ng.hr/mL. Après l'administration de 1 340 microgrammes de tivozanib 1 fois par jour pendant 21 ou 28 jours chez des patients atteints d'un CCR, la C_{max} était de 67,5 à 94,3 ng/mL et l' ASC_{0-24} était de 1 180 à 1 641 ng.hr/mL. L'exposition est proportionnelle à la dose entre 890 et 1 340 microgrammes et elle est liée à la dose sur l'intervalle plus large allant de 450 mg à 1 790 microgrammes. L'accumulation à l'état d'équilibre correspond à environ 6 à 7 fois l'exposition observée aux concentrations atteintes après administration unique. La clairance est similaire entre un traitement aigu et chronique, ce qui montre une absence de variation PK en fonction du temps.

Lorsque le tivozanib a été évalué dans le cadre d'une étude sur l'effet de la nourriture conduite chez des sujets sains, un repas riche en graisses a réduit les concentrations sériques maximales (C_{max}) de 23,4 % par rapport à l'état à jeun. Il n'y a eu aucun effet de la nourriture sur l'exposition globale (ASC). D'après ces données, le tivozanib peut être administré avec ou sans nourriture (voir rubrique 4.2).

Distribution

Des études de liaison aux protéines *in vitro* ont montré que le tivozanib est lié à >99 % aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques n'a pas été dépendante de la concentration sur l'intervalle de 0,1 à 5 μ mol/L de tivozanib. L'albumine est le principal élément de liaison du tivozanib dans le plasma humain. Des études *in vitro* ont montré que le tivozanib n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la pompe à efflux associée à une multirésistance, la P-glycoprotéine. Les études *in vitro* semblent indiquer que le tivozanib est un inhibiteur de la BCRP intestinale.

Biotransformation

Des études de métabolisme *in vitro* ont montré que le CYP3A4 et le CYP1A1 sont capables de métaboliser le tivozanib. Le tivozanib inchangé est la principale forme circulante de la molécule, et aucun métabolite majeur n'a été détecté dans le sérum à une exposition égale ou supérieure à 10 % de l'exposition à la radioactivité totale. Comme le CYP1A1 est principalement exprimé dans les tissus extrahépatiques tels que les poumons et les intestins, il a été considéré qu'il était peu probable que cette isoforme soit largement impliquée dans le métabolisme hépatique.

Les études *in vitro* ont montré que les métabolites du tivozanib peuvent subir une biotransformation médiée par les UGT via les voies UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 et UGT1A10. La N-glucuroconjugaison directe du tivozanib était une voie mineure de métabolisme *in vitro*.

Élimination

Après une administration chronique de tivozanib chez des patients atteints d'un CCR pendant 21 jours suivis de 7 jours sans administration de tivozanib, la C_{min} du tivozanib est d'environ 16,0 à 30,9 ng/mL.

Dans les études ayant évalué la phase d'élimination terminale, le tivozanib avait une $t_{1/2}$ moyenne de 4,5 à 5,1 jours. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de [14 C] tivozanib, environ 79 % de la radioactivité était retrouvée dans les fèces et environ 12 % dans les urines sous forme de métabolites. On n'a pas retrouvé de tivozanib sous forme inchangée dans les urines, ce qui indique que le tivozanib ne subit pas d'excrétion rénale. Le [14 C] tivozanib était le principal élément lié au

médicament retrouvé dans les fèces. Il n'y avait pas de métabolite contenant du [¹⁴C] dans les fèces en une quantité correspondant à plus de 10 % de la dose.

Populations particulières

Âge, sexe et origine ethnique

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, il n'y a pas d'effet cliniquement pertinent de l'âge, du sexe ou de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du tivozanib.

Insuffisance hépatique

Les résultats d'une étude en administration unique visant à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la tolérance du tivozanib chez des patients atteints d'insuffisance hépatique montrent que sur l'ensemble de la période de mesure, le tivozanib a été éliminé plus lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh). L'exposition au tivozanib était accrue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (ASC_{0-∞} moyenne multipliée par 4) et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (ASC_{0-∞} moyenne multipliée par 2,6). Aucune augmentation significative de l'exposition n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) (ASC_{0-∞} moyenne multipliée par 1,2). Le tivozanib doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et la dose réduite à une gélule à 1 340 microgrammes 1 jour sur 2. Le tivozanib ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Des études cliniques sur le tivozanib ont été conduites chez des patients atteints d'un CCR et présentant une concentration de créatinine sérique ≤2 fois la limite supérieure de la normale, y compris des patients pouvant avoir subi une néphrectomie. Même si l'impact d'une altération supplémentaire de la fonction rénale sur l'élimination globale du tivozanib est inconnu, une étude clinique a montré qu'il n'y avait pas de tivozanib sous forme inchangée dans les urines, ce qui indique que le tivozanib ne subit pas d'excrétion rénale. D'après l'analyse pharmacocinétique de population sur l'exposition au tivozanib, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'expérience concernant l'utilisation du tivozanib chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère est limitée et il est donc conseillé de faire preuve de prudence.

Études in vitro sur les CYP et les UGT

Des études *in vitro* effectuées avec le tivozanib indiquent qu'il ne s'agit pas d'un inducteur des enzymes CYP. Des études *in vitro* conduites sur des hépatocytes et des microsomes hépatiques humains évaluant l'activité des CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 semblent indiquer que le tivozanib est un inhibiteur faible du CYP2B6 et du CYP2C8. D'après la CI₅₀ *in vitro* et la C_{max} du médicament non lié *in vivo*, le tivozanib était peu susceptible d'interagir de manière cliniquement pertinente avec des substances actives métabolisées par ces voies enzymatiques.

Les études conduites *in vitro* ont montré que le tivozanib n'est pas un inhibiteur puissant des activités métaboliques des UGT (UDP-glucuronosyltransférases) et des interactions cliniquement pertinentes sont peu probables avec des médicaments métabolisés par ces voies.

Études in vitro sur les transporteurs

Des études *in vitro* ont montré que le tivozanib n'est ni un substrat ni un inhibiteur des protéines de transport MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 et BSEP. De plus, le tivozanib n'a pas été un inhibiteur d'OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 et MATE2-K ni un substrat de MRP2 et BCRP *in vitro*. Le tivozanib inhibe la protéine de transport BCRP *in vitro*, à des concentrations susceptibles de limiter l'effet de l'activité de la BCRP intestinale *in vivo*.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés chez l'Homme et pourraient avoir une signification clinique.

Dans des études de toxicité en administration répétée conduites chez le rat, des anomalies ont été observées au niveau des incisives en cours de croissance (dents fines et fragiles, pertes de dents, malocclusions) à des doses environ 2 fois supérieures à la dose équivalente calculée pour l'Homme, et une hypertrophie du cartilage de croissance a été observée à des doses environ 0,7 à 7 fois supérieures à la dose équivalente calculée pour l'Homme. Il a été montré que le tivozanib entraîne une hypertrophie du cartilage de croissance, une absence de corps jaune actif et de follicules en cours de maturation chez le singe cynomolgus aux niveaux de dose ayant produit des expositions équivalentes à celles observées à la dose clinique recommandée.

Reproduction, mutagénèse, altération de la fertilité

Le tivozanib est susceptible d'altérer la fertilité humaine. Dans des études non cliniques évaluant les paramètres d'accouplement et de fertilité chez des rats mâles, des doses >2 fois supérieures à la dose clinique recommandée ont produit une augmentation du poids des épидидymes et des testicules associée à une infertilité. Les augmentations de poids des testicules ont été observées à une dose 7 fois supérieure à la dose clinique recommandée. Chez la rate, une augmentation du nombre de fœtus non viables a été observée à une dose 0,7 fois supérieure à la dose clinique recommandée, et des niveaux de dose ≥ 2 fois supérieurs à la dose clinique recommandée ont produit une infertilité.

Le tivozanib s'est avéré tératogène, embryotoxique et fœtotoxique chez la rate gravide à des niveaux de dose 5 fois inférieurs à la dose clinique recommandée (basée sur un Homme de 60 kg). Les études conduites chez la lapine gravide n'ont montré aucun effet sur la santé de la mère ou le développement embryo-fœtal à des doses correspondant à environ 0,6 fois l'exposition humaine à la dose recommandée.

Carcinogénèse

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le tivozanib.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Fotivda 890 microgrammes, gélule

Contenu de la gélule

Mannitol

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Carmin d'indigo (E132)

Oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'impression (jaune)

Gomme laque

Propylène glycol

Solution forte d'ammoniaque

Dioxyde de titane (E171)

Laque aluminique de tartrazine (E102)

Encre d'impression (bleue)
Gomme laque
Propylène glycol
Solution forte d'ammoniaque
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)

Fotivda 1 340 microgrammes, gélule

Contenu de la gélule
Mannitol
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule
Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'impression (bleue)
Gomme laque
Propylène glycol
Solution forte d'ammoniaque
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en PEHD blanc muni d'une fermeture de sécurité enfant contenant 21 gélules.
Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.
Johannes Vermeerplein 11
1071 DV
Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Fotivda 890 microgrammes, gélule
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1 340 microgrammes, gélule
EU/1/17/1215/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

24/08/2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2019

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.