



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fotivda 890 Mikrogramm Hartkapseln
Fotivda 1.340 Mikrogramm Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fotivda 890 Mikrogramm Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält Tivozanib als Hydrochloridmonohydrat, entsprechend 890 Mikrogramm Tivozanib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält Spuren von Tartrazin (E 102) (8–12% der Zusammensetzung der gelben Drucktinte) (siehe Abschnitt 4.4).

Fotivda 1.340 Mikrogramm Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält Tivozanib als Hydrochloridmonohydrat, entsprechend 1.340 Mikrogramm Tivozanib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Fotivda 890 Mikrogramm Hartkapseln
Hartkapsel mit dunkelblauer, opaker Kappe und leuchtend gelbem, opakem Unterteil. Auf der Kappe ist mit gelber Tinte „TIVZ“ und auf dem Unterteil mit dunkelblauer Tinte „LD“ aufgedruckt.

Fotivda 1.340 Mikrogramm Hartkapseln
Hartkapsel mit leuchtend gelber, opaker Kappe und leuchtend gelbem, opakem Unterteil. Auf der Kappe ist mit dunkelblauer Tinte „TIVZ“ und auf dem Unterteil mit dunkelblauer Tinte „SD“ aufgedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fotivda dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokintherapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Fotivda sollte von einem Arzt überwacht werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Tivozanib beträgt 1.340 Mikrogramm einmal täglich über 21 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Pause, was zusammen einem kompletten Behandlungszyklus von 4 Wochen entspricht.

Dieser Behandlungsrhythmus sollte fortgesetzt werden, bis Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt.

Es darf nicht mehr als eine Dosis Fotivda täglich eingenommen werden.

Dosismodifikation

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion der Tivozanib-Therapie erfordern (siehe Abschnitt 4.4). In der zulassungsrelevanten Studie wurde die Dosis bei Ereignissen vom Grad 3 reduziert und bei Ereignissen vom Grad 4 unterbrochen. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, kann die Tivozanib-Dosis auf 890 Mikrogramm einmal täglich gesenkt werden, wobei der normale Behandlungsrhythmus über 21 Tagen gefolgt von einer 7-tägigen Pause beibehalten wird.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, darf keine Ersatzdosis als Ausgleich für die versäumte Dosis eingenommen werden. Die nächste Dosis ist zum nächsten geplanten Zeitpunkt einzunehmen.

Nach Erbrechen darf keine Ersatzdosis eingenommen werden. Die nächste Dosis ist zum nächsten geplanten Zeitpunkt einzunehmen.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tivozanib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom keinen relevanten Nutzen von Tivozanib bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung nötig (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, da es nur begrenzte Erfahrungen mit Tivozanib gibt, sowie bei dialysepflichtigen Patienten, da es keine Erfahrungen mit Tivozanib gibt.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Zur Einschätzung der Leberfunktion sollten bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung mit Tivozanib die Leberwerte, einschließlich Aminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), Bilirubin und Alkalinphosphatase (AP), bestimmt werden.

Tivozanib wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollten nur alle zwei Tage eine Kapsel mit 1.340 Mikrogramm Tivozanib einnehmen, da bei ihnen aufgrund der höheren Exposition bei Einnahme von 1.340 Mikrogramm täglich ein größeres Risiko für Nebenwirkungen besteht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung nötig. Tivozanib sollte bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit

Vorsicht und engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit eingesetzt werden.

Art der Anwendung

Fotivda ist zum Einnehmen.

Fotivda kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapseln müssen als Ganzes mit einem Glas Wasser geschluckt werden und dürfen nicht geöffnet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Einnahme von pflanzlichen Arzneimitteln, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypertonie

In klinischen Studien mit Tivozanib ist Hypertonie (einschließlich anhaltender schwerer Hypertonie) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei etwa einem Drittel der Patienten entwickelte sich die Hypertonie innerhalb der ersten beiden Behandlungsmonate. Vor Beginn der Tivozanib-Therapie sollte der Blutdruck gut unter Kontrolle sein. Während der Therapie sollten die Patienten auf Hypertonie überwacht und bei Bedarf mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln gemäß Standardversorgung behandelt werden. Bei anhaltender Hypertonie trotz blutdrucksenkender Arzneimittel liegt es im Ermessen des Arztes, die Tivozanib-Dosis zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen und in einer niedrigeren Dosierung wieder aufzunehmen, nachdem der Blutdruck unter Kontrolle gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.2). Ein Abbruch der Behandlung sollte in Fällen anhaltender schwerer Hypertonie, eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (siehe unten) oder anderen Folgen des Bluthochdrucks in Erwägung gezogen werden. Patienten unter blutdrucksenkenden Arzneimitteln sollten bei Unterbrechung oder Abbruch der Tivozanib-Therapie auf Hypotonie überwacht werden.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

In klinischen Studien mit Tivozanib sind arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Risikofaktoren für ATE gehören eine maligne Erkrankung, Alter > 65 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Hypercholesterinämie und eine vorangegangene thromboembolische Erkrankung. Tivozanib wurde nicht bei Patienten geprüft, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der klinischen Studie ein ATE hatten. Tivozanib muss bei Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden, die ein Risiko für solche Ereignisse tragen oder die ein solches Ereignis in der Anamnese haben (wie Myokardinfarkt, Schlaganfall).

Venöse thromboembolische Ereignisse

In klinischen Studien mit Tivozanib wurde über venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Risikofaktoren für VTE



gehören große chirurgische Eingriffe, multiple Traumata, vorangegangene VTE, höheres Alter, Fettleibigkeit, Herz- oder Ateminsuffizienz und längere Immobilität. Tivozanib wurde nicht bei Patienten geprüft, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der klinischen Studie ein VTE hatten. Die Behandlungsentscheidung, insbesondere bei Patienten mit VTE-Risiko, sollte auf einer Nutzen-Risiko-Bewertung für den individuellen Patienten basieren.

Herzinsuffizienz

In klinischen Studien mit Tivozanib als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit NZK wurde über Herzinsuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Während der Behandlung mit Tivozanib sollten Patienten regelmäßig auf Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz überwacht werden. Zur Behandlung einer Herzinsuffizienz kann eine vorübergehende Unterbrechung oder der endgültige Abbruch und/oder eine Dosisreduktion der Tivozanib-Therapie erforderlich sein. Außerdem müssen mögliche zugrunde liegende Ursachen der Herzinsuffizienz wie Bluthochdruck behandelt werden.

Hämorrhagie

In klinischen Studien mit Tivozanib wurden hämorrhagische Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Tivozanib muss bei Patienten mit Blutungsrisiko oder Blutungsereignissen in der Anamnese mit Vorsicht eingesetzt werden. Wenn eine Blutung medizinisch behandelt werden muss, sollte die Behandlung mit Tivozanib vorübergehend unterbrochen werden.

Proteinurie

In klinischen Studien mit Tivozanib ist Proteinurie aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Patienten vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung mit Tivozanib auf Proteinurie zu überwachen. Bei Patienten, die eine Proteinurie vom Grad 2 ($> 1,0\text{--}3,4\text{ g}/24\text{ Stunden}$) oder Grad 3 ($\geq 3,5\text{ g}/24\text{ Stunden}$) laut allgemeiner Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse des nationalen Krebsinstituts (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI CTCAE]) entwickeln, muss die Tivozanib-Dosis reduziert oder die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Wenn Patienten eine Proteinurie vom Grad 4 (nephrotisches Syndrom) entwickeln, muss die Tivozanib-Therapie endgültig abgebrochen werden. Zu den Risikofaktoren für eine Proteinurie gehört Bluthochdruck.

Hepatotoxizität

In klinischen Studien mit Tivozanib wurden erhöhte Werte für ALT, AST und Bilirubin gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit der erhöhten AST- und ALT-Werte waren nicht von einer gleichzeitigen Erhöhung des Bilirubin-Werts begleitet. Wegen des Hepatotoxizitätsrisikos sollten die AST-, ALT-, Bilirubin- und AP-Werte vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung mit Tivozanib überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tivozanib wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollten nur alle zwei Tage eine Kapsel mit 1.340 Mikro-

gramm Tivozanib einnehmen, da bei ihnen aufgrund der höheren Exposition bei Einnahme von 1.340 Mikrogramm täglich ein größeres Risiko für Nebenwirkungen besteht (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung nötig. Tivozanib sollte bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit eingesetzt werden.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

In klinischen Studien ist nach Behandlung mit Tivozanib ein bestätigter Fall eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Das PRES ist eine neurologische Erkrankung, die sich mit Kopfschmerz, Anfällen, Lethargie, Verwirrung, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen äußert. Es kann auch leichte bis schwere Hypertonie auftreten. Die Bestätigung der PRES-Diagnose kann eine Magnetresonanztomografie (MRT) erfordern. Bei Patienten, die Zeichen oder Symptome einer PRES entwickeln, muss die Tivozanib-Therapie abgebrochen werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Tivozanib-Therapie bei Patienten mit vorangegangener PRES ist nicht bekannt und Tivozanib sollte bei solchen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Hand-Fuß-Syndrom

In klinischen Studien mit Tivozanib wurde über das Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom) berichtet. Die meisten Ereignisse in den fünf NZK-Monotherapiestudien waren vom CTC Grad 1 oder 2 (CTC Grad ≥ 3 wurde bei $< 2\%$ der Patienten unter Tivozanib gemeldet) und es gab keine schwerwiegenden Ereignisse (siehe Abschnitt 4.8). Zur Behandlung von Patienten mit HFS können topische Therapien zur Symptomlinderung angewendet werden. Eine vorübergehende Unterbrechung und/oder Dosisreduzierung der Tivozanib-Therapie sollte erwogen werden, in schweren oder persistierenden Fällen auch ein endgültiger Therapieabbruch.

Verlängerung des QT-Intervalls

In klinischen Studien mit Tivozanib wurden Verlängerungen des QT/QTc-Intervalls gemeldet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Eine Verlängerung des QT/QTc-Intervalls kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien führen. Es wird empfohlen, Tivozanib bei Patienten mit Vorsicht anzuwenden, die eine Verlängerung des QT-Intervalls in der Anamnese haben, die andere relevante vorbestehende Herzerkrankungen aufweisen oder die andere Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern. Zu Behandlungsbeginn und während der Behandlung sollten regelmäßig EKG gemacht und überwacht werden. Außerdem ist es empfehlenswert, die Elektrolyte (z. B. Kalzium, Magnesium, Kalium) im Normalbereich zu halten.

Gastrointestinale Perforation/Fistel

Patienten sollten während der Behandlung mit Tivozanib regelmäßig auf Symptome einer gastrointestinalen Perforation oder

Fistel überwacht werden. Tivozanib sollte bei Patienten mit einem Risiko für gastrointestinale Perforation oder Fistel mit Vorsicht angewendet werden.

Wundheilungsstörungen

Als Vorsichtsmaßnahme wird eine vorübergehende Unterbrechung der Tivozanib-Therapie empfohlen, wenn Patienten sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen müssen. Die Entscheidung für eine Wiederaufnahme der Tivozanib-Therapie nach dem Eingriff sollte auf der klinischen Beurteilung einer angemessenen Wundheilung basieren.

Hypothyreose

In klinischen Studien mit Tivozanib wurde Hypothyreose gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Hypothyreose wurde zu verschiedensten Zeitpunkten während der Tivozanib-Therapie beobachtet und kann schon innerhalb von zwei Monaten nach Behandlungsbeginn auftreten. Zu den Risikofaktoren für Hypothyreose gehören eine Hypothyreose in der Anamnese und die Anwendung von antithyreoidalen Arzneimitteln. Die Schilddrüsenfunktion sollte vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung mit Tivozanib überwacht werden. Hypothyreose ist gemäß medizinischer Standardversorgung zu behandeln.

Ältere Patienten

Dysphonie, Diarrhö, Ermüdung, Gewichtsverlust, verminderter Appetit und Hypothyreose kamen bei Patienten ≥ 65 Jahren häufiger vor. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten bedenken, dass bei älteren Patienten ein höheres Risiko für Nebenwirkungen besteht.

Tartrazin

Fotivda 890 Mikrogramm Hartkapseln enthalten Tartrazin (E102), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sind kontraindiziert. Wenn ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss die Einnahme vor Beginn der Tivozanib-Therapie beendet werden. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann noch mindestens 2 Wochen nach Einstellung der Therapie mit Johanniskraut andauern (siehe Abschnitt 4.3).

Starke CYP3A4-Induktoren

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden verringerte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1.340 Mikrogramm Tivozanib und einem starken CYP3A4-Induktor bei Steady-State (600 mg Rifampin einmal täglich) die durchschnittliche Halbwertszeit von Tivozanib von 121 auf 54 Stunden, was mit einer Reduzierung der $AUC_{0-\infty}$ der Einzeldosis von 48 % im Vergleich zur $AUC_{0-\infty}$ ohne Rifampin assoziiert war. Durchschnittlicher C_{max} und $AUC_{0-24\text{Std}}$ waren nicht signifikant verändert (8 % Anstieg bzw. 6 % Rückgang). Die klinischen Auswirkungen von starken CYP3A4-Induktoren bei wiederholter täg-



licher Tivozanib-Gabe wurden nicht untersucht, aber aufgrund der verringerten Halbwertszeit ist es möglich, dass die durchschnittliche Dauer bis zum Steady-State und die durchschnittliche Serumkonzentration von Tivozanib im Steady-State reduziert sind. Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Tivozanib und starken CYP3A4-Induktoren nur mit Vorsicht durchzuführen, wenn überhaupt. Es ist nicht davon auszugehen, dass gemäßigte CYP3A4-Induktoren eine klinisch relevante Wirkung auf die Tivozanib-Exposition haben.

CYP3A4-Hemmer

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden hatte die Gabe von Tivozanib zusammen mit einem potenten CYP3A4-Hemmer (400 mg Ketoconazol einmal täglich) keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen von Tivozanib (C_{max} oder AUC). Deswegen ist es unwahrscheinlich, dass die Tivozanib-Exposition durch CYP3A4-Hemmer verändert wird.

Arzneimittel, deren Resorption im Darm durch BCRP begrenzt wird

Tivozanib hemmt das Transporterprotein BCRP *in vitro*, aber die klinische Relevanz dieser Entdeckung ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2). Es ist Vorsicht geboten, wenn Tivozanib gleichzeitig mit Rosuvastatin gegeben wird. Oder es sollte ein anderes Statin gewählt werden, das keiner Begrenzung der Resorption im Darm durch BCRP unterliegt. Patienten, die ein BCRP-Substrat mit einer klinisch relevanten Efflux-Wirkung im Darm einnehmen, müssen darauf achten, dass ein ausreichendes Zeitfenster (z. B. 2 Stunden) zwischen der Einnahme von Tivozanib und dem BCRP-Substrat liegt.

Kontrazeptiva

Es ist bisher nicht bekannt, ob Tivozanib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigt. Deswegen sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, zusätzlich eine Barriere-Methode einsetzen (siehe Abschnitt 4.6).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen, die schwanger werden können ist anzuraten, eine Schwangerschaft während der Tivozanib-Therapie zu vermeiden. Auch Partnerinnen von männlichen Patienten unter Tivozanib-Therapie sollten eine Schwangerschaft vermeiden. Alle Patientinnen und Patienten sowie ihre Partner und Partnerinnen sollten während der Therapie und für mindestens einen Monat nach Beendigung der Therapie wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Es ist bisher nicht bekannt, ob Tivozanib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigt. Deswegen sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, zusätzlich eine Barriere-Methode einsetzen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Tivozanib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Tivozanib darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Wenn Tivozanib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin während der Tivozanib-Therapie schwanger wird, muss die Patientin über die möglichen Gefahren für den Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tivozanib in die Muttermilch übertritt, aber es besteht die Möglichkeit. Da bei gestillten Säuglingen durch Tivozanib bedingte Nebenwirkungen auftreten können, sollten Frauen unter Tivozanib-Therapie nicht stillen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass die männliche und die weibliche Fertilität durch die Tivozanib-Therapie beeinträchtigt werden kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tivozanib kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein müssen, wenn sie während der Tivozanib-Therapie Asthenie, Ermüdung und/oder Schwindelgefühl verspüren (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Für die generelle Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Tivozanib wurden die gepoolten Daten von 674 Patienten mit fortgeschrittenem NZK ausgewertet, die in den fünf relevanten NZK-Monotherapiestudien ihre Ersttherapie mit Tivozanib weiter fortsetzten.

Die wichtigste schwerwiegende Nebenwirkung ist Hypertonie.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grades gehörten Hypertonie (47,6%), Dysphonie (26,9%), Ermüdung (25,8%) und Diarrhö (25,5%).

In den fünf relevanten NZK-Monotherapiestudien wurde Tivozanib bei insgesamt 20 Patienten (3%) aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt, am häufigsten wegen Hypertonie (0,4%), anhaltender schwerer Hypertonie (0,3%) oder akutem Myokardinfarkt (0,3%). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Reduzierung der Tivozanib-Dosis/Therapieunterbrechung führten, waren Hypertonie (4,7%), Diarrhö (3,1%), Ermüdung (1,8%).

Bei Patienten, die Tivozanib als Ersttherapie erhielten, gab es drei Nebenwirkungen mit Todesfolge: In einem Fall wird von einer unkontrollierten Hypertonie mit Verdacht auf Überdosis berichtet (siehe Abschnitt 4.9) und für zwei Fälle wurde nur der Tod gemeldet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten auftraten, die in den fünf relevanten NZK-Mono-

therapiestudien ihre Ersttherapie mit Tivozanib weiter fortsetzten, wurden gepoolt und werden hier nach MedDRA Systemorganklassen (SOK) und Häufigkeit aufgeführt. Folgende Häufigkeitskategorien werden verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder SOK werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypertonie

Bei 47,6% der Patienten, die Tivozanib als Ersttherapie erhielten, wurde Hypertonie als Nebenwirkung gemeldet, bei 23,0% war die Hypertonie vom CTC Grad > 3 . Anhaltende schwere Hypertonie („hypertensive Krise“) trat als Nebenwirkung bei 1,0% auf, mit CTC Grad 3 oder höher bei 0,9%. Ein Patient verstarb infolge einer unkontrollierten Hypertonie mit Verdacht auf Überdosis.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Ein PRES (auch bekannt als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)) wurde bei einem Patienten ohne NZK nach etwa 8 Wochen unter Tivozanib bestätigt. Das PRES ist eine neurologische Erkrankung, die sich mit Kopfschmerz, Anfällen, Lethargie, Verwirrung, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen äußert. Es kann auch leichte bis schwere Hypertonie auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Venöse thromboembolische Ereignisse

Bei 0,7% der Patienten, die Tivozanib im Rahmen der fünf relevanten NZK-Monotherapiestudien als Ersttherapie erhielten, wurde eine Lungenembolie gemeldet, die mehrheitlich vom CTC Grad ≥ 3 war (siehe Abschnitt 4.4). Eine tiefe Venenthrombose wurde bei zwei Patienten (0,3%) unter Tivozanib als Ersttherapie gemeldet, wobei sie bei einem Patienten (0,1%) vom CTC Grad ≥ 3 war.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

Als arterielle thromboembolische Nebenwirkungen bei Patienten, die Tivozanib als Ersttherapie erhielten, traten ischämischer Insult (1,0%), Myokardinfarkt (0,7%), transitorische ischämische Attacke (0,7%) und akuter Myokardinfarkt (0,4%) auf, die mehrheitlich mindestens vom CTC Grad 3 waren, plus Thrombose der Arteria iliaca (0,1%). Unter den Patienten, die Tivozanib als Ersttherapie erhielten, gab es keine Todesfälle aufgrund von arteriellen thromboembolischen Nebenwirkungen, aber ein Patient, der Tivozanib als Zweitlinientherapie erhielt, erlitt einen Myokardinfarkt mit tödlichem Ausgang.

Herzinsuffizienz

Bei zwei Patienten (0,3%), die Tivozanib als Ersttherapie im Rahmen der fünf relevanten NZK-Monotherapiestudien erhielten, wurde ein Lungenödem gemeldet. Beide Ereignisse waren vom CTC Grad 3 (siehe Abschnitt 4.4).

Verlängerung des QT/QTc-Intervalls

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei zwei Patienten (CTC Grad 2 bzw. Grad 3) in der Tivozanib-Studie zur kardialen Sicherheit beobachtet; keines der Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Hypothyreose

Bei 5,6% der Patienten unter Ersttherapie wurde Hypothyreose als Nebenwirkung gemeldet, wobei alle Fälle vom CTC Grad 2 oder niedriger waren. Bei einem Patienten wurde es als schwerwiegendes Ereignis gemeldet.

Hämorrhagie

In den relevanten Monotherapiestudien wurde unter Ersttherapie über blutungsbedingte Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche

Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über:

Deutschland:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH Fax: + 43 (0) 50 555 36207 – website: <http://www.basg.gv.at/>

Belgien:

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 BRUSSEL

4.9 Überdosierung

Während der Monotherapiestudien nahmen zwei Patienten eine Überdosis Tivozanib ein. Bei einem Patienten mit Hypertonie in der Anamnese kam es nach Einnahme von 3 Dosen Tivozanib à 1.340 Mikrogramm an einem Tag (insgesamt 4.020 Mikrogramm) zu einem schweren, unkontrollierten Blutdruckanstieg mit Todesfolge. Bei dem zweiten Patienten, der 2 Dosen Tivozanib à 1.340 Mikrogramm an einem Tag (insgesamt 2.680 Mikrogramm) eingenommen hatte, traten keine Nebenwirkungen auf.

Vor Beginn der Tivozanib-Therapie sollte der Blutdruck gut unter Kontrolle sein, und die Patienten sollten während der Behandlung auf Bluthochdruck überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Verdacht auf Überdosierung muss die Einnahme von Tivozanib abgebrochen werden. Der Patient ist auf Hypertonie zu überwachen und nach Bedarf mit einer Standardtherapie gegen Bluthochdruck zu behandeln.

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen (angegeben mit der Häufigkeit für unerwünschte Ereignisse jeglicher Ursache)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pilzinfektion Pustulöser Ausschlag	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Thrombozytopenie Hämoglobin erhöht	
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose	Hyperthyreose Struma ¹	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Periphere Neuropathie ² Schwindelgefühl Dysgeusie ³	Transitorische ischämischer Anfälle Gedächtnisstörungen ⁴	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) ⁵
Augenerkrankungen		Sehbehinderung ⁶	Verstärkte Tränensekretion	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo Tinnitus	Ohrverstopfung	
Herzkrankungen		Myokardinfarkt (akut)/Ischämie ⁷ Angina pectoris Tachykardie ⁸	Lungenödem Koronararterieninsuffizienz QT-Verlängerung im EKG	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Hämorrhagie ⁹ Arterielle Thromboembolie ¹⁰ Venöse thromboembolische Ereignisse ¹¹ Anhaltende schwere Hypertonie ¹² Hitzegefühl ¹³		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe ¹⁴ Dysphonie Husten	Epistaxis Rhinorrhö Nasenverstopfung		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen ¹⁵ Übelkeit Diarrhö Stomatitis ¹⁶	Pankreatitis ¹⁷ Dysphagie ¹⁸ Erbrechen Gastroösophageale Refluxerkrankung Aufgetriebener Bauch Glossitis ¹⁹ Gingivitis ²⁰ Dyspepsie Obstipation Mundtrockenheit Flatulenz	Ulkus duodeni	

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen		ALT erhöht/AST erhöht ²¹ Gamma-Glutamyltransferase erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Palmar-plantares Erythrodyasäthesie-Syndrom/Hand-Fuß-Syndrom (PPE/HFS)	Exfoliation der Haut Erythem ²² Pruritus ²³ Alopezie Ausschlag ²⁴ Akne ²⁵ Trockene Haut	Urtikaria Dermatitis ²⁶ Hyperhidrosis Xeroderma	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Arthralgie Myalgie Brustkorbschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie Kreatinin im Blut erhöht		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerz ²⁷ Asthenie Ermüdung	Brustkorbschmerz ²⁸ Schüttelfrost ²⁹ Fieber Peripheres Ödem	Schleimhautentzündung	
Untersuchungen	Gewichtsabnahme	Amylase erhöht Lipase erhöht Thyreotropin im Blut erhöht		

Nebenwirkungen aus klinischen Studien werden mit der Häufigkeit für unerwünschte Ereignisse jeglicher Ursache angegeben.

Folgende Bezeichnungen wurden zusammengefasst:

¹ Struma umfasst Struma und toxisches noduläres Struma.

² Periphere Neuropathie umfasst Hyperästhesie, Hypoästhesie, Mononeuropathie, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie und Parästhesie.

³ Dysgeusie umfasst Ageusie, Dysgeusie und Hypogeusie.

⁴ Gedächtnisstörungen umfasst Amnesie und Gedächtnisstörung.

⁵ PRES wurde nicht bei Patienten beobachtet, die in den fünf NZK-Monotherapiestudien mit Tivozamid behandelt wurden. Bei einem Patienten der Studie AV-951-09-901 traten PRES vom Grad 4 und Hypertonie auf.

⁶ Sehbehinderung umfasst Verminderung der Sehschärfe, verschwommenes Sehen, und Sehbehinderung

⁷ Myokardinfarkt (akut)/Ischämie umfasst akuten Myokardinfarkt, Ischämie und Myokardinfarkt.

⁸ Tachykardie umfasst Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie und paroxysmale Tachykardie.

⁹ Hämorrhagie umfasst Nebennierenblutung, Analblutung, Blutung der Zervix uteri, Ulkus duodeni mit Blutung, Zahnfleischbluten, Hämatemesis, Hämoptoe, Blutungsanämie, hämorrhagische erosive Gastritis, hämorrhagischer Schlaganfall, Mundblutung, Lungenblutung und Blutung der Atemwege.

¹⁰ Arterielle Thromboembolie umfasst akuten Myokardinfarkt, arterielle Thrombose, Thrombose der Arteria iliaca, ischämischer Insult, Myokardinfarkt und transitorische ischämische Attacke.

¹¹ Venöse Thromboembolie umfasst tiefe Venenthrombose, venöse Embolie and Lungenembolie.

¹² Anhaltende schwere Hypertonie umfasst hypertensive Krise.

¹³ Hitzegefühl umfasst Hitzegefühl und Hitzewallungen.

¹⁴ Dyspnoe umfasst Dyspnoe und Belastungsdyspnoe.

¹⁵ Bauchschmerzen umfasst abdominale Beschwerden, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch und Unterbauch und abdominale Abwehrspannung.

¹⁶ Stomatitis umfasst orale Beschwerden, Erkrankung des Mundraumes und Stomatitis.

¹⁷ Pankreatitis umfasst Pankreatitis und akute Pankreatitis.

¹⁸ Dysphagie umfasst Dysphagie, schmerzhaftes Schlucken und Schmerzen im Oropharynx.

¹⁹ Glossitis umfasst Glossitis und Glossodynie.

²⁰ Gingivitis umfasst Zahnfleischbluten, Zahnfleischerkrankung, Zahnfleischschmerz und Gingivitis.

²¹ Alaninaminotransferase (ALT) erhöht/Aspartataminotransferase (AST) erhöht umfasst ALT erhöht und AST erhöht.

²² Erythem umfasst Erythem, generalisiertes Erythem und Palmarerythem.

²³ Pruritus umfasst generalisierter Pruritus und Pruritus.

²⁴ Ausschlag umfasst Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag und juckender Ausschlag.

²⁵ Akne umfasst Akne und akneiforme Dermatitis.

²⁶ Dermatitis umfasst Dermatitis und bullöse Dermatitis.

²⁷ Schmerz umfasst Knochenschmerzen, Krebschmerzen, Flankenschmerz, Leistenschmerz, Mundschmerz, Schmerz, Schmerz in einer Extremität und Tumorschmerz.

²⁸ Brustkorbschmerz umfasst Brustkorbschmerz und Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs.

²⁹ Schüttelfrost umfasst Schüttelfrost und Hypothermie.

Gegen eine Überdosis Tivozanib gibt es weder eine spezielle Therapie noch ein Gegenmittel.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE34

Wirkmechanismus

Tivozanib ist ein potenter und selektiver Inhibitor aller drei vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGFR) und hemmt nachweislich *in vitro* verschiedene VEGF-induzierte biochemische und biologische Reaktionen, einschließlich die durch VEGF-Liganden induzierte Phosphorylierung der drei VEGFR 1, 2 und 3, sowie die Proliferation humaner Endothelzellen. Die nächste von der Tivozanib-Inhibition am stärksten betroffene Kinase ist c-KIT, die aber um das 8-Fache weniger sensitiv darauf reagiert als VEGFR 1, 2 und 3. VEGF ist ein potenter mitogener Faktor, der in der Angiogenese und Gefäßpermeabilität von Tumorgewebe eine zentrale Rolle spielt. Durch Inhibition von VEGF-induzierter VEGFR-Aktivierung hemmt Tivozanib die Angiogenese und Gefäßpermeabilität in Tumorgewebe, was das Tumorwachstum *in vivo* verlangsamt.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Tivozanib bei der Behandlung des fortgeschrittenen NZK wurde in der folgenden randomisierten klinischen Studie geprüft.

Studie AV-951-09-301

Dies war eine kontrollierte, multizentrische, internationale, offene, randomisierte klinische Studie der Phase 3, in der Tivozanib mit Sorafenib bei Patienten mit fortgeschrittenem NZK verglichen wurde. 517 Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem NZK mit Klarzellkomponente wurden 1:1 randomisiert und bekamen entweder 1.340 Mikrogramm Tivozanib einmal täglich über 3 Wochen gefolgt von einer Tivozanib-freien Woche (3/1-Regime) oder 400 mg Sorafenib zweimal täglich. Alle Studienteilnehmer hatten sich bereits einer Nephrektomie unterzogen und hatten entweder bisher keine oder nicht mehr als eine systemische Therapie (Immuntherapie/Chemotherapie) nach Auftreten der Metastasen erhalten. Eine vorangegangene Behandlung mit VEGF oder eine mTOR-Therapie (mechanistisches *Target of Rapamycin*) waren nicht zulässig. Laut Studienplan einer separaten Erweiterungsstudie war ein Wechsel zur Tivozanib-Gruppe gestattet, wenn unter Sorafenib eine Progression gemäß RECIST-Definition (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) auftrat. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*progression free survival, PFS*) gemäß verblindeter, unabhängiger, radiologischer Prüfung. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (*overall survival, OS*) und die objektive Responserate (ORR) gemäß unabhängiger radiologischer Prüfung.

Die Intent-to-Treat-Population (ITT-Population) umfasste 517 Patienten, von denen 260 in die Tivozanib-Gruppe und 257 in die Sorafenib-Gruppe randomisiert wurden. Die demografischen Eigenschaften und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn waren generell über die Tivozanib- und die Sorafenib-Gruppe hinweg gut ausgewogen: Alter (Durchschnittsalter 58,2 Jahre bzw. 58,4 Jahre), Geschlecht (71,2% bzw. 73,5% Männer), ethnische Zugehörigkeit (95,8% bzw. 96,9% Weiße), geografische Region (88,1% bzw. 88,7% aus Zentral- oder Osteuropa) und vorangegangene Behandlung des metastasierten NZK (69,6% bzw. 70,8% nicht vorbehandelte Patienten). Die rund 30% der vorbehandelten Patienten hatten vor allem Interferon alpha als Monotherapie erhalten (75 Patienten in der Tivozanib-Gruppe und 62 Patienten in der Sorafenib-Gruppe).

Bei der unabhängigen radiologischen Prüfung zeigte Tivozanib eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS und der ORR gegenüber Sorafenib (Tabelle 2 auf Seite 7 und Abb. 1 unten).

Das OS war der wichtigste sekundäre Endpunkt in der zulassungsrelevanten Studie. Die Analyse umfasste Daten von allen randomisierten Patienten, einschließlich der Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression unter Sorafenib auftrat und die im Rahmen der Erweiterungsstudie zu Tivozanib wechselten. In der ITT-Population gab es in Bezug auf das Gesamtüberleben eine kleine numerische Differenz zwischen den beiden Gruppen. Das mediane OS in der Tivozanib-Gruppe lag bei 28,2 Monaten (95%-KI 22,5, 33,0) im Vergleich zu 30,8 Monaten (95%-KI 28,4, 33,3) in der Sorafenib-Gruppe (HR = 1,147, *p* = 0,276).

Ältere Patienten

In einer kontrollierten klinischen Studie (AV-951-09-301), in der 25% der Patienten unter Tivozanib ≥ 65 Jahre alt waren, wurden keine generellen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.2). In den relevanten NZK-Studien traten einige Nebenwirkungen häufiger bei älteren Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Studie zur kardialen Sicherheit an 50 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die 21 Tage lang mit 1.340 Mikrogramm Tivozanib täglich behandelt wurden, betrug die mittlere Änderung des QTcF gegenüber Studienbeginn 6,8 ms an Tag 21. Die maximale Änderung des QTcF gegenüber Studienbeginn betrug 9,3 ms (90%-KI: 5, 13,6), was 2,5 Stunden nach der Einnahme an Tag 21 auftrat. Die zentrale tendenzielle Änderung für alle gemessenen Tage und über alle Zeitpunkte hinweg betrug 2,2 ms. Keiner der Teilnehmer wies eine neue Änderung des QTcF > 500 ms; 2 Patienten (4%) hatten QTcF-Werte von > 480 ms. Bei einem Teilnehmer (2%) trat eine Änderung des QTcF von > 60 ms gegenüber Studienbeginn auf und bei 6 Teilnehmern (12%) trat eine Änderung des QTcF zwischen 30 ms und 60 ms gegenüber Studienbeginn auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelbehörde hat für Tivozanib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der Einnahme von Tivozanib wird der Höchstspiegel im Serum nach etwa 2 bis 24 Stunden erreicht. Nach einer Einzeldosis von 1.340 Mikrogramm Tivozanib in Studien mit gesunden Probanden und mit Patienten betrug der mittlere *C*_{max} 10,2 bis 25,2 ng/ml. Die AUC_{0-inf} nach einer Einzeldosis von 1.340 Mikrogramm Tivozanib bei gesunden Probanden lag zwischen 1.950 und 2.491 ng · hr/ml. Nachdem NZK-Patienten 1.340 Mikrogramm Tivozanib über 21 bzw. 28 Tage eingenommen hatten, lagen der *C*_{max} bei 67,5 bis 94,3 ng/ml und die AUC₀₋₂₄ bei 1.180 bis 1.641 ng · hr/ml. Die Exposition ist zwischen 890 und 1.340 Mikrogramm dosisproportional und über den weiteren Bereich von 450 Mikrogramm und 1.790 Mikrogramm dosisab-

Abb. 1: Kaplan-Meier-Schätzer des progressionsfreien Überlebens gemäß unabhängiger radiologischer Prüfung (ITT-Population)

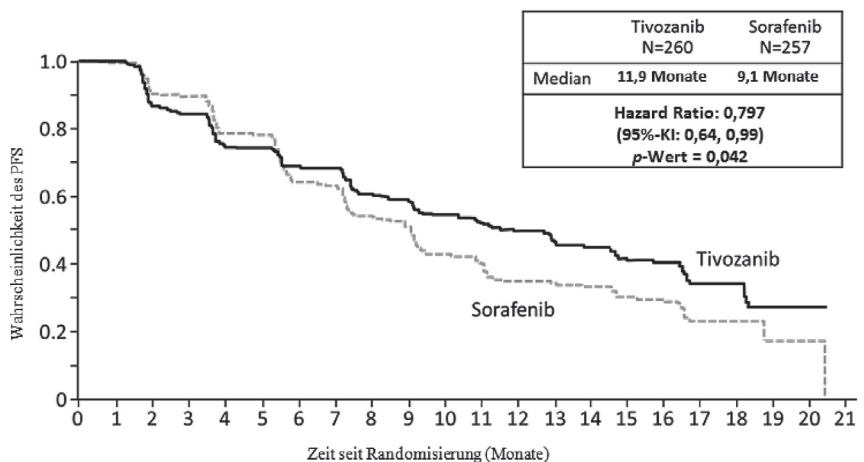




Tabelle 2: Wirksamkeitsanalyse gemäß unabhängiger radiologischer Prüfung (ITT-Population)

	Tivozanib		Sorafenib		Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert (Log-Rangtest)
Progressionsfreies Überleben [Median, Monate (95%-KI)], ITT-Population	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
Objektive Responderate (95%-KI), ITT-Population	n = 260	33,1% (27,4, 39,2)	n = 257	23,3% (18,3, 29,0)		0,014 ^c
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe ohne Vorbehandlung des metastasierten NZK [Median, Monate (95%-KI)]	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
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe mit nur einer Vorbehandlung des metastasierten NZK [Median, Monate (95%-KI)]	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 für Tivozanib-Gruppe vs. Sorafenib-Gruppe, basierend auf stratifiziertem proportionalem Hazard-Modell nach Cox. Stratifizierungsfaktoren sind die Anzahl der vorangegangenen Behandlungen (0 oder 1) und die Anzahl der Metastasenregionen/betroffenen Organe (1 oder ≥ 2). Ausgehend von dem proportionalen Hazard-Modell steht eine Hazard Ratio unter 1 für eine Reduzierung der Hazard-Quote zugunsten von Tivozanib.
- ^b p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rangtest. Stratifizierungsfaktoren sind die Anzahl der vorangegangenen Behandlungen (0 oder 1) und die Anzahl der Metastasenregionen/betroffenen Organe (1 oder ≥ 2).
- ^c p-Wert basierend auf stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Statistik (CMH). Stratifizierungsfaktoren sind die Anzahl der vorangegangenen Behandlungen (0 oder 1) und die Anzahl der Metastasenregionen/betroffenen Organe (1 oder ≥ 2).
- ^d Hazard Ratio in der Tivozanib-Gruppe vs. Sorafenib-Gruppe für die Subgruppen-Analysen, basierend auf nicht stratifiziertem proportionalem Hazard-Modell nach Cox. Ausgehend von dem proportionalen Hazard-Modell steht eine Hazard Ratio unter 1 für eine Reduzierung der Hazard-Quote zugunsten von Tivozanib.
- ^e p-Wert für Subgruppen-Analysen basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rangtest.

hängig. Die Kumulation bei Steady-State beträgt etwa das 6- bis 7-Fache der nach einer Einzeldosis beobachteten Konzentrationen. Die Clearance ist bei Einmal- und Mehrfachdosen ähnlich, sodass keine zeitabhängigen Änderungen in der PK zu erwarten sind.

Bei der Evaluierung von Tivozanib in einer Studie mit gesunden Probanden zur Untersuchung des Einflusses von Nahrungsmitteln senkte eine fettreiche Mahlzeit die Höchstkonzentration im Serum (C_{max}) um 23,4% im Vergleich zur nüchternen Einnahme. Auf die generelle Exposition (AUC) hatte die Nahrung keinen Einfluss. Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse kann Tivozanib mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

In-vitro-Studien zur Proteinbindung haben gezeigt, dass Tivozanib zu > 99% an Plasmaproteine bindet. Bei Tivozanib-Mengen von 0,1 bis 5 µmol/l wurde keine konzentrationsabhängige Plasmaproteinbindung beobachtet. Albumin ist die Hauptbindungskomponente für Tivozanib im humanen Plasma. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tivozanib weder ein Substrat noch ein Inhibitor der Multidrug-Efflux-Pumpe P-Glycoprotein ist. *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Tivozanib ein Inhibitor des BCRP im Darm ist.

Biotransformation

In-vitro-Stoffwechselstudien haben gezeigt, dass CYP3A4 und CYP1A1 Tivozanib metabolisieren können. Tivozanib zirkuliert hauptsächlich als unverändertes Molekül durch den Körper. Nach einer Exposition, die mindestens 10% der gesamten radioaktiven Exposition betrug, wurden keine wichtigen Metaboliten im Serum entdeckt. Da CYP1A1 hauptsächlich von extrahepatischem Gewebe wie Lunge und

Darm exprimiert wird, wurde es als unwahrscheinlich erachtet, dass diese Isoform maßgeblich am Leberstoffwechsel beteiligt ist.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Metaboliten von Tivozanib eine durch UGT medierte Biotransformation über die Signalwege UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 und UGT1A10 durchlaufen können. Die direkte N-Glucuronidierung von Tivozanib war *in vitro* ein weniger wichtiger Signalweg für den Stoffwechsel.

Elimination

Nachdem NZK-Patienten über 21 Tage kontinuierlich Tivozanib eingenommen haben, gefolgt von 7 Tagen ohne Tivozanib-Einnahme, liegt der C_{min} von Tivozanib bei etwa 16,0 bis 30,9 ng/ml.

In Studien, in denen die terminale Eliminationsphase untersucht wurde, hatte Tivozanib eine mittlere t_{1/2} von 4,5–5,1 Tagen. Nach einer oralen Einzeldosis von [¹⁴C] Tivozanib finden sich etwa 79% der Radioaktivität in den Fäzes wieder und etwa 12% als Metaboliten im Urin. Im Urin wurde kein unverändertes Tivozanib gefunden, was darauf hindeutet, dass Tivozanib nicht über die Niere ausgeschieden wird. [¹⁴C] Tivozanib war das vorrangige wirkstoffbezogene Material in den Fäzes. Es gab keine [¹⁴C]-haltigen Metaboliten in den Fäzes, die mehr als 10% der Dosis ausmachten.

Spezielle Patientengruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Basierend auf der populations-pharmakokinetischen Analyse gibt es keine klinisch relevante Auswirkung von Alter, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Tivozanib.

Leberfunktionsstörung

Die Ergebnisse einer Einzeldosisstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicher-

heit und Verträglichkeit von Tivozanib bei Patienten mit Leberfunktionsstörung zeigen, dass Tivozanib über den gesamten Messzeitraum bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) bis schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung langsamer eliminiert wurde. Eine erhöhte Tivozanib-Exposition war bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (4,0-fache mittlere AUC_{0-∞}) und bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (2,6-fache mittlere AUC_{0-∞}) zu beobachten. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) Leberfunktionsstörung (1,2-fache mittlere AUC_{0-∞}) zeigte sich kein signifikanter Anstieg der Exposition. Tivozanib sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Dosis sollte auf eine 1.340 Mikrogramm-Kapsel alle zwei Tage reduziert werden. Tivozanib sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden klinische Studien mit Tivozanib bei NZK-Patienten durchgeführt, deren Kreatininkonzentration im Serum ≤ 2 × ULN (*upper limit of normal*) betrug. Es wurden auch Patienten mit vorangegangener Nephrektomie eingeschlossen. Zwar ist der Einfluss einer weiteren Einschränkung der Nierenfunktion auf die Gesamtdisposition von Tivozanib nicht bekannt, aber in einer klinischen Studie wurde kein unverändertes Tivozanib im Urin gefunden, was darauf hindeutet, dass Tivozanib nicht über die Niere ausgeschieden wird. Laut der populations-pharmakokinetischen Analyse der Tivozanib-Exposition ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt nur wenig Erfahrungen mit dem Einsatz von Tivozanib bei Patienten mit

schwerer Nierenfunktionsstörung, sodass hier Vorsicht geboten ist.

In-vitro-Studien zu CYP und UGT

In-vitro-Studien mit Tivozanib weisen darauf hin, dass es kein CYP-Enzyminduktor ist.

In-vitro-Studien an humanen Lebermikrosomen und Hepatozyten zur Evaluierung der Aktivität von CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 lassen darauf schließen, dass Tivozanib ein schwacher Inhibitor von CYP2B6 und CYP2C8 ist. Basierend auf IC₅₀ *in vitro* und ungebundenem C_{max} *in vivo* ist es unwahrscheinlich, dass Tivozanib in klinisch relevanter Weise mit Wirkstoffen interagiert, die über diese Enzym-Signalwege metabolisiert werden.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Tivozanib kein potenter Inhibitor der Stoffwechsellaktivitäten von UGT (UDP-Glucuronosyltransferase) ist. Somit ist es unwahrscheinlich, dass klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen mit Arzneimitteln auftreten, die über diese Signalwege metabolisiert werden.

In-vitro-Studien zu Transportern

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Tivozanib weder ein Substrat noch ein Inhibitor der Multidrug-Efflux-Pumpe P-Glycoprotein ist.

Tivozanib hemmt das Transporterprotein BCRP *in vitro* bei Konzentrationen, die wahrscheinlich *in vivo* den Effekt auf die BCRP-Aktivität im Darm begrenzen. Das Potenzial von Tivozanib als Substrat für andere Transporter als P-Glycoprotein wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen traten nicht in klinischen Studien auf, wurden aber in Tierversuchen bei einem Expositionsgrad beobachtet, der dem klinischen Expositionsgrad ähnelt. Dies kann eine mögliche Relevanz für die klinische Anwendung haben.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten zeigten sich Wachstumsanomalien der Schneidezähne (dünne, brüchige Zähne, Zahnausfall, Fehlbiss) bei Dosen, die etwa um das 2-Fache höher als die berechnete äquivalente Dosis beim Menschen waren, und Hypertrophie der Epiphysenfuge bei Dosen, die etwa um das 0,7- bis 7-Fache höher als die berechnete äquivalente Dosis beim Menschen waren. Bei Dosen, die zu einer vergleichbaren Exposition führten wie die empfohlene klinische Dosis, rief Tivozanib bei Cynomolgusaffen eine Hypertrophie der Epiphysenfuge sowie das Fehlen von aktiven Gelbkörpern und reifenden Ovarialfollikeln hervor.

Reproduktion, Mutagenese, Fertilitätsbeeinträchtigung

Tivozanib kann die menschliche Fertilität beeinträchtigen. In nicht klinischen Studien zur Untersuchung von Paarungs- und Fertilitätsparametern bei männlichen Ratten erhöhten Dosen, die mehr als das 2-Fache der empfohlenen klinischen Dosis betragen, das Gewicht der Nebenhoden und der

Hoden, was mit Unfruchtbarkeit assoziiert ist. Ein erhöhtes Hodengewicht wurde bei einer Dosis beobachtet, die um das 7-Fache höher war als die empfohlene klinische Dosis. Bei weiblichen Ratten wurde eine Zunahme nicht lebensfähiger Föten bei einer Dosis beobachtet, die um das 0,7-Fache höher als die empfohlene klinische Dosis war. Dosen ab dem 2-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis führten zu Unfruchtbarkeit.

Bei Dosen, die 5 Mal niedriger als die empfohlene klinische Dosis waren (basierend auf einem Menschen mit 60 kg Körpergewicht), erwies Tivozanib sich bei trächtigen Ratten als teratogen, embryotoxisch und fetotoxisch. Studien an trächtigen Kaninchen zeigten bei Dosen, die etwa dem 0,6-Fachen der Exposition beim Menschen in der empfohlenen Dosis entsprachen, keinen Einfluss auf die Gesundheit der Muttertiere oder auf die embryofetale Entwicklung.

Karzinogenese

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Tivozanib durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fotivda 890 Mikrogramm Hartkapseln

Kapselinhalt

Mannitol
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

Drucktinte (gelb)

Schellack
Propylenglycol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Titandioxid (E171)
Tartrazin-Aluminiumsalz (E102)

Drucktinte (blau)

Schellack
Propylenglycol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

Fotivda 1.340 Mikrogramm Hartkapseln

Kapselinhalt

Mannitol
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

Drucktinte (blau)

Schellack
Propylenglycol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche dicht verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss, die 21 Hartkapseln enthält. Jede Packung enthält 1 Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EUSA Pharma (UK) Limited
Breakspear Park, Breakspear Way
Hemel Hempstead, HP2 4TZ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Fotivda 890 Mikrogramm Hartkapseln
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1.340 Mikrogramm Hartkapseln
EU/1/17/1215/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24/08/2017

10. STAND DER INFORMATION

24/08/2017

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt