

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Stivarga 40 mg comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de régorafénib.

Excipients à effet notoire:

Chaque dose quotidienne de 160 mg contient 2,438 mmol (ou 56,06 mg) de sodium (voir rubrique 4.4).

Chaque dose quotidienne de 160 mg contient 1,68 mg de lécithine (dérivée du soja) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de couleur rose clair, de forme ovale, d'une longueur de 16 mm et d'une largeur de 7 mm, avec « BAYER » inscrit sur une face et « 40 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Stivarga est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints :

- d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR (voir rubrique 5.1).
- de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.
- d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib.

4.2 Posologie et mode d'administration

Stivarga doit être prescrit par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de régorafénib est de 160 mg (4 comprimés de 40 mg) une fois par jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause. Cette période de 4 semaines correspond à un cycle de traitement.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise le jour-même dès que le patient s'aperçoit de l'oubli. Le patient ne doit pas prendre deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée. En cas de

vomissements après l'administration du régorafénib, le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4).

Les patients qui présentaient un indice de performance (IP) de 2 ou plus ont été exclus des études cliniques. Les données concernant les patients ayant un $IP \geq 2$ sont limitées.

Ajustements posologiques

Des interruptions du traitement et/ou des diminutions de la posologie peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle. Les modifications de la posologie doivent être effectuées par paliers de 40 mg (un comprimé). La dose quotidienne minimale recommandée est de 80 mg. La dose quotidienne maximale est de 160 mg.

Concernant les modifications de la posologie et les mesures recommandées à prendre en cas de syndrome main-pied (SMP)/érythrodysesthésie palmo-plantaire, voir le tableau 1.

Tableau 1 : Modifications de la posologie et mesures recommandées en cas de SMP

Grade de toxicité cutanée	Survenue	Modifications posologiques et mesures recommandées
Grade 1	Tous les cas	Maintenir la posologie et instaurer immédiatement un traitement symptomatique.
Grade 2	1 ^{re} survenue	Réduire la dose de 40 mg (un comprimé) et instaurer immédiatement un traitement symptomatique. Si aucune amélioration n'est observée malgré la réduction de la dose, interrompre le traitement pendant un minimum de 7 jours, jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. La dose peut ensuite être ré-augmentée à la discrétion du médecin.
	Aucune amélioration dans les 7 jours ou 2 ^e survenue	Interrompre le traitement jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, réduire la dose de 40 mg (un comprimé). La dose peut ensuite être ré-augmentée à la discrétion du médecin.
	3 ^e survenue	Interrompre le traitement jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, réduire la dose de 40 mg (un comprimé). La dose peut ensuite être ré-augmentée à la discrétion du médecin.
	4 ^e survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
Grade 3	1 ^{re} survenue	Instaurer immédiatement un traitement symptomatique. Interrompre le traitement pendant un minimum de 7 jours jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, réduire la dose de 40 mg (un comprimé). La dose peut ensuite être ré-augmentée à la discrétion du médecin.
	2 ^e survenue	Instaurer immédiatement un traitement symptomatique. Interrompre le traitement pendant un minimum de 7 jours jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, réduire la dose de 40 mg (un comprimé).
	3 ^e survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.

Concernant les modifications de la posologie et les mesures recommandées en cas de détérioration du bilan hépatique considérée comme liée au traitement par Stivarga, voir le tableau 2 (voir également rubrique 4.4).

Tableau 2 : Modifications de la posologie et mesures recommandées en cas d'anomalies du bilan hépatique liées au médicament

Élévations observées du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou d'aspartate aminotransférase (ASAT)	Survenue	Modifications posologiques et mesures recommandées
≤ 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (Grade 2 maximum)	Tous les cas	Poursuivre le traitement par Stivarga. Contrôler la fonction hépatique chaque semaine jusqu'à ce que les transaminases reviennent à un taux < 3 fois la LSN (grade 1) ou à leur taux initial.
> 5 fois la LSN, ≤ 20 fois la LSN (Grade 3)	1 ^{re} survenue	Interrompre le traitement par Stivarga. Contrôler les transaminases chaque semaine jusqu'à ce qu'elles reviennent à un taux < 3 fois la LSN ou à leur taux initial. Reprise du traitement : si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque d'hépatotoxicité, réinstaurer le traitement par Stivarga, réduire la dose de 40 mg (un comprimé) et contrôler la fonction hépatique chaque semaine pendant au moins 4 semaines.
	Nouvelle survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
> 20 fois la LSN (Grade 4)	Tous les cas	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
> 3 fois la LSN (Grade 2 ou plus) avec élévation concomitante de la bilirubine > 2 fois la LSN	Tous les cas	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga. Contrôler la fonction hépatique chaque semaine jusqu'à résorption ou retour au taux initial. <u>Exception</u> : les patients atteints d'un syndrome de Gilbert développant une élévation des transaminases doivent être pris en charge conformément aux recommandations décrites ci-dessus pour les élévations correspondantes des ALAT et/ou des ASAT.

Insuffisance hépatique

Le régorafénib est principalement éliminé par voie hépatique.

Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée au niveau de l'exposition, de la sécurité ou de l'efficacité entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et ceux présentant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Les données disponibles étant limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour ces patients. Une surveillance étroite de la tolérance globale est recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Stivarga n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

Insuffisance rénale

Les données cliniques disponibles indiquent une exposition similaire au régorafénib et à ses métabolites M-2 et M-5 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport aux patients dont la fonction rénale est normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir également rubrique 5.2).

Patients âgés

Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée en termes d'exposition, de sécurité ou d'efficacité entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (voir également rubrique 5.2).

Sexe

Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée en termes d'exposition, de sécurité ou d'efficacité entre les patients de sexe masculin et féminin. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe (voir également rubrique 5.2).

Différences ethniques

Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée au niveau de l'exposition ou de l'efficacité entre les patients des différents groupes ethniques. Une incidence plus élevée de syndrome main-pied (SMP) ou de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, des anomalies sévères du bilan hépatique et des perturbations de la fonction hépatique, a été observée chez les patients asiatiques (en particulier japonais) traités par Stivarga par rapport aux patients caucasiens. Les patients asiatiques traités par Stivarga au cours des études cliniques se trouvaient principalement en Asie de l'Est (~90 %). Les données disponibles dans la population des patients noirs sont limitées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique (voir également rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Stivarga dans la population pédiatrique dans l'indication du cancer colorectal métastatique.

La sécurité et l'efficacité du régorafénib chez les patients âgés de moins de 18 ans dans l'indication des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Stivarga dans la population pédiatrique dans l'indication du carcinome hépatocellulaire.

Mode d'administration

Stivarga est administré par voie orale.

Stivarga doit être pris à heure fixe chaque jour. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau après un repas léger contenant moins de 30 % de lipides. Un repas léger (à faible teneur lipidique) pourra être composé par exemple d'une portion de céréales (environ 30 g), d'un verre de lait écrémé, d'une tranche de pain avec de la confiture, d'un verre de jus de pomme et d'une tasse de café ou de thé (520 calories, 2 g de lipides).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets hépatiques

Des anomalies du bilan hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) ont été fréquemment observées chez les patients traités par Stivarga. Des anomalies sévères du bilan hépatique (grade 3 à 4) et des anomalies de la fonction hépatique accompagnées de manifestations cliniques (y compris des cas d'insuffisance hépatique et d'issue fatale) ont été rapportées chez un faible nombre de patients (voir rubrique 4.8).

Au cours des essais cliniques, une incidence plus élevée des anomalies sévères du bilan hépatique et des perturbations de la fonction hépatique a été observée chez les patients asiatiques (en particulier japonais) traités par Stivarga par rapport aux patients caucasiens (voir rubrique 4.2).

Il est recommandé d'effectuer des contrôles du bilan hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) avant l'instauration du traitement par Stivarga et de le surveiller étroitement (toutes les deux semaines au moins) pendant les 2 premiers mois du traitement. Un contrôle régulier devra ensuite être poursuivi, au moins une fois par mois et si cliniquement indiqué.

Le régorafénib est un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyl-transférase (UGT) 1A1 (voir rubrique 4.5). Une hyperbilirubinémie légère, indirecte (non conjuguée), peut survenir chez les patients atteints du syndrome de Gilbert.

En cas de détérioration du bilan hépatique considérée comme liée au traitement par Stivarga (c.-à-d. en l'absence de cause alternative manifeste, telle qu'une cholestase extra-hépatique ou une progression de la maladie), les recommandations du tableau 2 concernant les modifications de la posologie et les contrôles à effectuer doivent être suivies (voir rubrique 4.2).

Le régorafénib est principalement éliminé par voie hépatique.

Une surveillance étroite de la tolérance globale est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir également rubriques 4.2 et 5.2). L'utilisation de Stivarga n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) car son utilisation n'a pas été étudiée dans cette population et l'exposition au médicament pourrait être accrue chez ces patients.

Infections

Stivarga a été associé à une incidence accrue d'événements infectieux, dont certains avec une issue fatale (voir rubrique 4.8).

En cas d'aggravation d'un événement infectieux, l'interruption du traitement par Stivarga doit être envisagée.

Hémorragie

Stivarga a été associé à une incidence accrue des événements hémorragiques, dont certains d'issue fatale (voir rubrique 4.8). Les numérations sanguines et les paramètres de coagulation doivent être surveillés chez les patients ayant un risque hémorragique et chez ceux qui sont traités par anticoagulants (par exemple, la warfarine et la phenprocoumone) ou par d'autres médicaments concomitants augmentant le risque hémorragique. L'existence de varices oesophagiennes doit être recherchée chez les patients atteints de cirrhose hépatique afin qu'elles soient traitées, selon la pratique médicale courante, avant le début du traitement par Stivarga. En cas d'hémorragie sévère nécessitant une intervention médicale en urgence, l'arrêt définitif de Stivarga doit être envisagé.

Perforations et fistules gastro-intestinales

Des perforations gastro-intestinales (dont certaines d'issue fatale) et des fistules gastro-intestinales ont été rapportées chez des patients traités par Stivarga (voir rubrique 4.8). Ces événements sont également connus pour être des complications fréquentes liées à la maladie chez les patients atteints de tumeurs malignes intra-abdominales. En cas d'apparition d'une perforation ou d'une fistule gastro-intestinale, il est recommandé d'arrêter le traitement par Stivarga.

Ischémie cardiaque et infarctus du myocarde

Stivarga a été associé à une incidence accrue d'ischémie myocardique et d'infarctus (voir rubrique 4.8). Les patients atteints d'angor instable ou d'un nouvel épisode d'angor (dans les 3 mois précédant le début du traitement par Stivarga), ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (dans les 6 mois précédant le début du traitement par Stivarga) ou présentant une insuffisance cardiaque de classe 2 ou plus selon la classification de la NYHA (New York Heart Association) ont été exclus des études cliniques.

Les signes et symptômes cliniques d'ischémie myocardique doivent être surveillés chez les patients présentant des antécédents de cardiopathie ischémique. En cas d'apparition d'une ischémie cardiaque et/ou d'un infarctus, il est recommandé d'interrompre le traitement par Stivarga jusqu'à la résolution des troubles. La décision de réinstaurer le traitement par Stivarga devra être prise après une évaluation attentive des bénéfices et risques potentiels pour le patient. En l'absence de résolution des symptômes, le traitement par Stivarga devra être définitivement arrêté.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Des cas de SEPR ont été rapportés avec Stivarga (voir rubrique 4.8). Les signes et symptômes de SEPR comprennent des crises convulsives, des céphalées, des altérations de l'état mental, des troubles de la vision ou une cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR doit être confirmé par l'imagerie cérébrale. En cas d'apparition d'un SEPR, il est recommandé d'arrêter le traitement par Stivarga, et de prendre toutes les mesures pour contrôler l'hypertension et assurer une prise en charge médicale des autres symptômes.

Hypertension artérielle

Stivarga a été associé à une incidence accrue de l'hypertension artérielle (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Stivarga. Il est recommandé de surveiller la pression artérielle et de traiter l'hypertension conformément à la pratique médicale standard. En cas d'hypertension sévère ou persistante en dépit d'une prise en charge médicale adéquate, le traitement doit être temporairement interrompu et/ou la dose doit être réduite à la discrétion du médecin (voir rubrique 4.2). En cas de crise hypertensive, le traitement par Stivarga doit être arrêté.

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 Stivarga, 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.

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT), y compris de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), ont été associés à l'utilisation de régorafénib (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de MAT doit être envisagé chez les patients présentant une anémie hémolytique, une thrombocytopénie, une fatigue, des manifestations neurologiques fluctuantes, une insuffisance rénale et de la fièvre. Le traitement par régorafénib doit être interrompu chez les patients qui développent une MAT et un traitement rapide est nécessaire. Une inversion des effets de la MAT a été observée après l'arrêt du traitement.

Complications de la cicatrisation

Les médicaments anti-angiogéniques peuvent inhiber ou interférer avec la cicatrisation des plaies. Il est donc recommandé d'interrompre temporairement le traitement par Stivarga par mesure de précaution chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure. La décision de réinstaurer le traitement par Stivarga après une intervention chirurgicale majeure devra reposer sur le constat clinique d'une cicatrisation appropriée.

Toxicité cutanée

Le syndrome main-pied (SMP) ou syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire et les éruptions cutanées sont les effets indésirables cutanés les plus fréquemment observés avec Stivarga (voir rubrique 4.8). Au cours des essais cliniques, une incidence plus élevée des SMP a été observée chez les patients asiatiques (en particulier japonais) traités par Stivarga par rapport aux patients caucasiens (voir rubrique 4.2). Les mesures préventives contre le SMP comprennent le contrôle des callosités et l'utilisation de semelles intérieures molletonnées et de gants afin de protéger la plante des pieds et la paume des mains contre les pressions. La prise en charge du SMP pourra inclure l'utilisation de crèmes kératolytiques (par exemple, des crèmes à base d'urée, d'acide salicylique ou d'alpha-hydroxy-acide appliquées avec parcimonie sur les régions affectées uniquement) et de crèmes hydratantes (appliquées à volonté) pour soulager les symptômes. Une réduction de la dose et/ou une interruption temporaire du traitement par Stivarga, ou un arrêt définitif en cas de réaction sévère ou persistante, devront être envisagés (voir rubrique 4.2).

Anomalies biochimiques et métaboliques

Stivarga a été associé à une incidence accrue des anomalies électrolytiques (y compris de cas d'hypophosphatémie, d'hypocalcémie, d'hyponatrémie et d'hypokaliémie) et des anomalies métaboliques (y compris des élévations de la thyroïdostimuline [TSH], de la lipase et de l'amylase). Ces anomalies sont généralement de sévérité légère à modérée, sans manifestations cliniques, et ne nécessitent habituellement pas d'interruption du traitement ou de réduction de la posologie. Il est recommandé de surveiller les paramètres biochimiques et métaboliques pendant le traitement par Stivarga et de mettre en place un traitement de substitution approprié conformément à la pratique clinique standard, si nécessaire. Une interruption du traitement, une réduction de la posologie ou un arrêt définitif de Stivarga devront être envisagés en cas d'anomalies significatives persistantes ou récurrentes (voir rubrique 4.2).

Informations importantes concernant certains composants

Ce médicament contient 56,06 mg de sodium par dose quotidienne de 160 mg, ce qui équivaut à 3% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Chaque dose quotidienne de 160 mg contient 1,68 mg de lécithine (dérivée du soja).

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et de l'UGT1A9/inducteurs du CYP3A4

Les données *in vitro* indiquent que le régorafénib est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 et par l'uridine diphosphate glucuronosyl-transférase UGT1A9.

L'administration de kétoconazole (400 mg pendant 18 jours), un puissant inhibiteur du CYP3A4, avec une dose unique de régorafénib (160 mg au Jour 5) a entraîné une augmentation de l'exposition moyenne (ASC) au régorafénib d'environ 33 % et une réduction de l'exposition moyenne aux métabolites actifs, M-2 (N-oxyde) et M-5 (N-oxyde et N-déméthyl), d'environ 90 %. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de l'activité du CYP3A4 (par exemple, clarithromycine, jus de pamplemousse, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, télithromycine et voriconazole) car l'influence de ces derniers sur l'exposition au régorafénib et à ses métabolites à l'état d'équilibre n'a pas été étudiée.

L'administration concomitante de puissants inhibiteurs de l'UGT1A9 (par exemple, acide méfénamique, diflunisal et acide niflumique) doit être évitée pendant le traitement par le régorafénib car l'influence de ces derniers sur l'exposition au régorafénib et à ses métabolites à l'état d'équilibre n'a pas été étudiée.

L'administration de rifampicine (600 mg pendant 9 jours), un puissant inducteur du CYP3A4, avec une dose unique de régorafénib (160 mg au Jour 7) a entraîné une réduction de l'ASC du régorafénib d'environ 50 %, une augmentation d'un facteur 3 à 4 de l'exposition moyenne au métabolite actif M-5, mais aucune modification de l'exposition au métabolite actif M-2. Les autres inducteurs puissants du

CYP3A4 (par exemple, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et millepertuis) pourraient également augmenter le métabolisme du régorafénib. L'utilisation d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée ou le choix d'un médicament concomitant alternatif, disposant d'un potentiel nul ou minime d'induction du CYP3A4, doit être envisagé.

Substrats de l'UGT1A1 et de l'UGT1A9

Les données *in vitro* indiquent que le régorafénib et son métabolite actif M-2 inhibent la glucuroconjugaison faisant intervenir les UGT1A1 et UGT1A9 tandis que le métabolite M-5 inhibe uniquement l'UGT1A1 aux concentrations qui sont atteintes *in vivo* à l'état d'équilibre. L'administration de régorafénib suivie d'une pause de 5 jours avant l'administration d'irinotécan a entraîné une augmentation d'environ 44 % de l'ASC du SN-38, un substrat de l'UGT1A1 et un métabolite actif de l'irinotécan. Une augmentation d'environ 28 % de l'ASC de l'irinotécan a également été observée. Ceci indique que l'administration concomitante de régorafénib peut augmenter l'exposition systémique aux substrats de l'UGT1A1 et de l'UGT1A9.

Substrats de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de la glycoprotéine P

L'administration de régorafénib (160 mg pendant 14 jours) avant l'administration d'une dose unique de rosuvastatine (5 mg), un substrat de la BCRP, a entraîné une augmentation de 3,8 fois de l'exposition moyenne (ASC) de la rosuvastatine et une augmentation de 4,6 fois de sa C_{max} .

Ceci indique que l'administration concomitante de régorafénib peut augmenter les concentrations plasmatiques d'autres substrats de la BCRP administrés conjointement (par exemple, méthotrexate, fluvastatine, atorvastatine). Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement les patients à la recherche de signes et symptômes associés à une exposition augmentée aux substrats de la BCRP.

Les données cliniques indiquent que le régorafénib n'a pas d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine, il peut donc être administré de façon concomitante avec les substrats de la glycoprotéine P, tels que la digoxine, sans interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

Inhibiteurs de la glycoprotéine P et de la BCRP/Inducteurs de la glycoprotéine P et de la BCRP

Les études *in vitro* indiquent que les métabolites actifs M-2 et M-5 sont des substrats de la glycoprotéine P et de la BCRP. Les inhibiteurs et les inducteurs de la BCRP et de la glycoprotéine P peuvent altérer l'exposition aux métabolites M-2 et M-5. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue (voir également rubrique 5.2).

Substrats sélectifs des isoformes du CYP

Les données *in vitro* indiquent que le régorafénib est un inhibiteur compétitif des cytochromes CYP2C8 (K_i de 0,6 micromole), CYP2C9 (K_i de 4,7 micromoles), CYP2B6 (K_i de 5,2 micromoles) aux concentrations atteintes *in vivo* à l'état d'équilibre (pic de concentration plasmatique de 8,1 micromoles). La puissance inhibitrice *in vitro* vis-à-vis du CYP3A4 (K_i de 11,1 micromoles) et du CYP2C19 (K_i de 16,4 micromoles) a été moins marquée.

Une étude sur substrats-sondes a été menée afin d'évaluer les effets de 14 jours d'administration de 160 mg de régorafénib sur les paramètres pharmacocinétiques des substrats-sonde du CYP2C8 (rosiglitazone), du CYP2C9 (S-warfarine), du CYP2C19 (oméprazole) et du CYP3A4 (midazolam).

Les données pharmacocinétiques indiquent que le régorafénib peut être administré de façon concomitante aux substrats du CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 et du CYP2C19 sans interactions médicamenteuses cliniquement significatives (voir également rubrique 4.4).

Antibiotiques

Le profil de concentration en fonction du temps indique que le régorafénib et ses métabolites pourraient être soumis au cycle entéro-hépatique (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante de

néomycine, un agent antimicrobien peu absorbé utilisé pour éradiquer la microflore gastro-intestinale (qui pourrait interférer avec la circulation entéro-hépatique du régorafénib), n'a pas eu d'effet sur l'exposition au régorafénib, mais il a été observé une diminution d'environ 80% de l'exposition aux métabolites actifs M-2 et M-5 qui ont montré *in vitro* et *in vivo* une activité pharmacologique comparable à celle du régorafénib. Le degré de significativité clinique de cette interaction avec la néomycine n'est pas connu, mais il est possible qu'il en résulte une diminution de l'efficacité du régorafénib. Les interactions pharmacocinétiques avec les autres antibiotiques n'ont pas été étudiées.

Séquestrants des acides biliaires

Il est probable que le régorafénib et ses métabolites M-2 et M-5 soient soumis au cycle entéro-hépatique (voir rubrique 5.2). Les séquestrants des acides biliaires tels que la colestyramine et le cholestagel peuvent interagir avec le régorafénib en formant des complexes insolubles qui pourraient impacter l'absorption (ou la réabsorption), et ainsi, potentiellement entraîner une diminution de l'exposition.

La pertinence clinique de ces interactions potentielles est inconnue, mais peut entraîner une diminution de l'efficacité du régorafénib.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception masculine et féminine

Les femmes en âge de procréer doivent être informées que le régorafénib peut avoir des effets délétères sur le fœtus.

Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du régorafénib chez la femme enceinte.

Compte tenu de son mécanisme d'action, le régorafénib est susceptible de provoquer des effets délétères sur le fœtus en cas d'administration pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Stivarga ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf nécessité absolue et, dans ce cas, après évaluation attentive des bénéfices pour la mère et des risques pour le fœtus.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible chez l'être humain sur l'excrétion du régorafénib ou de ses métabolites dans le lait maternel.

Chez le rat, le régorafénib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Le régorafénib pourrait avoir des effets délétères sur la croissance et le développement des nourrissons (voir rubrique 5.3).

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Stivarga.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de Stivarga sur la fertilité chez l'être humain.

Les résultats des études effectuées chez l'animal indiquent que le régorafénib peut altérer la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Les effets de Stivarga sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Si le patient présente des symptômes affectant sa capacité de concentration et de réaction pendant le traitement par Stivarga, il lui est recommandé de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines jusqu'à disparition de ces effets.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Stivarga est basé sur les données issues de plus de 4 800 patients traités dans les essais cliniques, incluant les données d'études de phase III contrôlées versus placebo portant sur 636 patients atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique, 132 patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et 374 patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC).

Le profil de sécurité du régorafénib observé dans ces études a été cohérent avec les résultats de tolérance d'une étude de phase IIIb réalisée chez 2872 patients atteints de cancer colorectal métastatique et ayant présenté une progression de leur maladie avec les traitements standards.

Les effets indésirables **les plus graves** observés chez les patients traités par Stivarga sont les atteintes hépatiques sévères, les hémorragies, les perforations gastro-intestinales et les infections.

Les effets indésirables observés **le plus fréquemment** ($\geq 30\%$) chez les patients traités par Stivarga sont la douleur, le syndrome main-pied, l'asthénie/la fatigue, la diarrhée, la diminution de l'appétit et de l'alimentation, l'hypertension et les infections.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par Stivarga sont listés dans le tableau 3. Ils sont présentés par classe de systèmes d'organes et la terminologie MedDRA la plus appropriée est utilisée pour décrire chaque réaction et ses synonymes, ainsi que les affections liées.

Les effets indésirables sont regroupés par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis sur la base de la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par Stivarga

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection*				
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)				Kérato-acanthome/ Carcinome épidermoïde cutané	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie Anémie	Leucopénie		Microangiopathie thrombotique	
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité		
Affections		Hypo-			

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Fréquence indéterminée
endocriniennes		thyroïdie			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit et de l'alimentation	Hypokaliémie Hypophosphatémie Hypocalcémie Hyponatrémie Hypomagnésémie Hyperuricémie Dés-hydratation			
Affections du système nerveux		Céphalées Tremblements Neuropathie périphérique		Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)	
Affections cardiaques			Infarctus du myocarde Ischémie myocardique		
Affections vasculaires	Hémorragie* Hypertension		Crise hypertensive		Anévrismes et dissections artérielles
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie				
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Stomatite Vomissements Nausées Constipation	Dysgueusie Bouche sèche Reflux gastro-œsophagien Gastro-entérite	Perforation gastro-intestinale* Fistule gastro-intestinale Pancréatite		
Affections hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie Élévation des transaminases		Atteinte hépatique sévère (y compris insuffisance hépatique) *#		
Affections de la peau et du tissu	Syndrome main-pied**	Alopécie Sècheresse	Troubles unguéaux	Syndrome de Stevens-	

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Fréquence indéterminée
sous-cutané	Éruption cutanée	cutanée Éruption cutanée exfoliative	Érythème polymorphe	Johnson Syndrome de Lyell	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires			
Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie/ fatigue Douleur*** Fièvre Inflammation des muqueuses				
Investigations	Perte de poids	Elévation de l'amylase Elévation de la lipase Anomalies de l'INR (Rapport normalisé international)			

* Des cas avec issue fatale ont été rapportés

** Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire selon la terminologie MedDRA

*** Les types de douleur les plus fréquemment signalés ($\geq 10\%$) sont les douleurs abdominales et les maux de dos

Selon les critères du groupe de travail international DILI (*drug-induced liver injury*) définissant une lésion hépatique d'origine médicamenteuse

Description de certains effets indésirables

Dans la plupart des cas d'atteintes hépatiques sévères, les perturbations hépatiques sont apparues dans les 2 premiers mois de traitement, et étaient caractérisées par une atteinte de type hépatocellulaire avec une élévation des transaminases $> 20 \times$ LSN, suivie d'une augmentation de la bilirubine. Au cours des essais cliniques, une incidence plus élevée des atteintes hépatiques sévères avec issue fatale a été observée chez les patients japonais ($\sim 1,5\%$) traités par Stivarga par rapport aux patients non-japonais ($< 0,1\%$).

Dans les essais de phase III contrôlés versus placebo, l'incidence globale des hémorragies a été de 18,2% chez les patients traités par Stivarga et de 9,5% chez les patients ayant reçu le placebo. Les événements hémorragiques survenus chez les patients traités par Stivarga ont été, dans la plupart des cas, de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 15,2%), plus particulièrement des épistaxis (6,1%). Les issues fatales chez les patients traités par Stivarga ont été peu fréquentes (0,7%), et incluaient des événements cérébraux, respiratoires, gastro-intestinaux et génito-urinaires.

Dans les essais de phase III contrôlés versus placebo, les infections ont été plus fréquentes chez les patients traités par Stivarga que chez les patients ayant reçu le placebo (tous grades confondus : 31,6% contre 17,2%). Les infections survenues chez les patients traités par Stivarga ont été pour la plupart de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 23,0%) incluant notamment des infections urinaires (5,7%), des rhinopharyngites (4,0%), des infections cutanéomuqueuses et des infections fongiques systémiques (3,3%), ainsi que des pneumonies (2,6%). Les issues fatales associées aux infections ont été plus fréquentes chez les patients traités par Stivarga (1,0%) que chez les patients ayant reçu le placebo (0,3%), et étaient principalement des événements respiratoires.

Dans les essais de phase III contrôlés versus placebo, l'incidence globale du syndrome main-pied a été plus élevée chez les patients traités par Stivarga que chez les patients ayant reçu le placebo (tous grades confondus : 51,4% contre 6,5% pour le CCR, 66,7% contre 15,2% pour le GIST et 51,6% contre 7,3% pour le CHC). Les cas de syndrome main-pied chez les patients traités par Stivarga sont apparus majoritairement au cours du premier cycle de traitement et ont été pour la plupart de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 34,3% pour le CCR, 44,7% pour le GIST et 39,3 % pour le CHC). L'incidence du syndrome main-pied de grade 3 a été de 17,1% (CCR), de 22,0 % (GIST) et de 12,3 % (CHC). L'incidence globale du syndrome main-pied (74,8% pour le CCR, 88,2% pour le GIST et 67,1 % pour le CHC) a été plus élevée chez les patients asiatiques traités par Stivarga que pour les autres ethnies. L'incidence du syndrome main-pied de grade 3 a été de 20,5% (CCR), de 23,5% (GIST) et de 13,5 % (CHC) chez les patients asiatiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dans les essais de phase III contrôlés versus placebo, l'incidence globale de l'hypertension a été plus élevée chez les patients traités par Stivarga que chez les patients ayant reçu le placebo (29,6% contre 7,5% pour le CRC, 60,6% contre 25,8% pour le GIST et 31,0% contre 6,2% pour le CHC). Les cas d'hypertension observés chez les patients traités par Stivarga sont apparus majoritairement au cours du premier cycle de traitement et ont été pour la plupart de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 20,9 % pour le CCR, 31,8% pour le GIST et 15,8% pour le CHC). L'incidence de l'hypertension de grade 3 a été de 8,7% (CCR), de 28,0% (GIST) et de 15,2% (CHC). Un cas d'hypertension de grade 4 a été signalé dans l'essai mené sur les GIST.

Dans les essais de phase III contrôlés versus placebo, l'incidence globale des protéinuries apparues sous traitement a été de 9,1% chez les patients traités par Stivarga contre 1,9% chez les patients ayant reçu le placebo. Parmi ces événements, 35,6% dans le groupe Stivarga et 54,5% dans le groupe placebo ont été rapportés comme « non guéris/non résolus ».

Dans l'ensemble des essais cliniques, les troubles cardiaques (tous grades confondus) ont été rapportés plus fréquemment (13,7% vs. 6,5%) chez les patients traités par Stivarga âgés de 75 ans ou plus (N = 410) que chez les patients traités par Stivarga âgés de moins de 75 ans (N = 4108).

Anomalies biologiques

Les anomalies biologiques apparues sous traitement lors des essais de phase III contrôlés versus placebo sont présentées dans les tableaux 4 et 4a (voir également rubrique 4.4).

Tableau 4 : Anomalies biologiques apparues sous traitement au cours des essais de phase III contrôlés versus placebo menés chez les patients atteints de CCR métastatique (CORRECT), GIST (GRID) et CHC (RESORCE)

Paramètre biologique (en % des échantillons analysés)	mCCR (CORRECT)				GIST (GRID)				CHC (RESORCE)			
	Stivarga plus MSS (n= 500)	Placebo plus MSS (n=253)	Stivarga plus MSS (n= 500)	Placebo plus MSS (n=253)	Stivarga plus MSS (n= 132)	Placebo plus MSS (n= 66)	Stivarga plus MSS (n=132)	Placebo plus MSS (n= 66)	Stivarga plus MSS (n= 374)	Placebo plus MSS (n=193)	Stivarga plus MSS (n= 374)	Placebo plus MSS (n=193)
	Grade ^a				Grade ^b				Grade ^b			
	Tous grades %		Grade 3/4 %		Tous grades %		Grade 3/4 %		Tous grades %		Grade 3/4 %	
Affections hématologiques et du système lymphatique												
Diminution du taux d'hémoglobine	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
Thrombopénie	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
Neutropénie	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
Lymphopénie	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
Troubles du métabolisme et de la nutrition												
Hypocalcémie	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Hypokaliémie	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Hypophosphatémie	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
Affections hépatobiliaires												
Hyperbilirubinémie	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
Élévation des ASAT	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
Élévation des ALAT	45,2	29,8	5,5	3,2	39,4	39,4	4,6	1,5	70,4	58,6	6,2	4,7
Affections du rein et des voies urinaires												
Protéinurie	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
Investigations												
Élévation de l'INR*	23,7	16,6	4,2	1,6	9,3	12,5	1,6	4,7	44,4	35,4	0,7	2,1
Élévation de la lipase	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Élévation de l'amylase	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

^a Échelle de classification clinique internationale (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), Version 3.0

^b Échelle de classification clinique internationale (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), Version 4.0

* Rapport normalisé international (*International normalised ratio*)

MSS = Meilleurs Soins de Support

Par comparaison avec l'essai international de phase III dans le CCR (CORRECT), qui a principalement inclus des patients caucasiens (~80 %), une incidence plus élevée des élévations des enzymes hépatiques a été observée chez les patients traités par Stivarga au cours de l'essai de phase III dans le CCR mené en Asie (CONCUR), qui a principalement inclus des patients d'Asie de l'Est (> 90 %).

Tableau 4a : Anomalies du bilan hépatique apparues sous traitement au cours de l'essai de phase III contrôlé versus placebo mené chez des patients asiatiques atteints de CCR métastatique (CONCUR)

Paramètre biologique, (en % des échantillons analysés)	Stivarga plus MSS [§] (N = 136)			Placebo plus MSS [§] (N = 68)		
	Tous Grades*	Grade 3*	Grade 4*	Tous Grades*	Grade 3*	Grade 4*
Élévation du taux de bilirubine	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Élévation des ASAT	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Élévation des ALAT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] Meilleurs Soins de Support

* Échelle de classification clinique internationale (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]), Version 4.0

Dans les essais de phase III contrôlés versus placebo, le dosage de la thyroestimuline (TSH) a fait apparaître des valeurs post-début d'étude > LSN chez 34,6% des patients traités par Stivarga et chez 17,2% des patients ayant reçu le placebo. Des taux de TSH post-début d'étude > 4 fois la LSN ont été rapportés chez 6,5% des patients traités par Stivarga et chez 1,3% des patients ayant reçu le placebo. Un taux de tri-iodothyronine libre (T3L) post-début d'étude < LIN (limite inférieure de la normale) a été rapporté chez 29,2% des patients traités par Stivarga et chez 20,4% des patients ayant reçu le placebo. Un taux de thyroxine libre (T4L) post-début d'étude < LIN a été rapporté chez 8,1% des patients traités par Stivarga et chez 5,6% des patients ayant reçu le placebo. Environ 4,6% des patients traités par Stivarga ont développé une hypothyroïdie nécessitant un traitement hormonal substitutif.

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.

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La plus forte dose de Stivarga étudiée dans les essais cliniques est de 220 mg par jour. Les effets indésirables observés le plus fréquemment à cette dose ont été des réactions cutanées, dysphonie, diarrhée, inflammation des muqueuses, sécheresse de la bouche, diminution de l'appétit, hypertension et fatigue.

Il n'existe aucun antidote spécifique à un surdosage par Stivarga. En cas de surdosage suspecté, le traitement par Stivarga doit être immédiatement interrompu, les soins de support les plus adaptés doivent être mis en place par un professionnel de santé et le patient doit être placé en observation jusqu'à stabilisation clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéine kinase ;
Code ATC : L01EX05

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le régorafénib est un agent oral de désactivation tumorale qui inhibe de façon importante de multiples protéines kinases, y compris celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), les métastases (VEGFR3, PDGFR, FGFR) et l'immunité tumorale (CSF1R). En particulier, le régorafénib inhibe la protéine KIT mutée, un facteur oncogène majeur dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, et bloque ainsi la prolifération des cellules tumorales. Dans les études précliniques, le régorafénib a fait preuve d'une activité anti-tumorale importante sur un large spectre de modèles tumoraux, notamment des modèles de tumeurs colorectales, stromales gastro-intestinales et hépatocellulaires, activité probablement médiée par ses effets anti-angiogéniques et antiprolifératifs. En outre, le régorafénib réduit les taux de macrophages associés aux tumeurs et a montré des effets anti-métastatiques *in vivo*. Les principaux métabolites humains (M-2 et M-5) ont fait preuve d'une efficacité similaire à celle du régorafénib chez les modèles *in vitro* et *in vivo*.

Efficacité et sécurité clinique

Cancer colorectal (CCR) métastatique

L'efficacité et la sécurité cliniques de Stivarga ont été évaluées dans une étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (CORRECT), chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant présenté une progression de la maladie après l'échec de traitements standards.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la Survie Globale (SG). Les critères d'évaluation secondaires étaient la Survie Sans Progression (SSP), le Taux de Réponse Tumorale Objective (TRO) et le Taux de Contrôle de la Maladie (TCM).

Au total, 760 patients ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour recevoir soit 160 mg de régorafénib (4 comprimés de Stivarga contenant chacun 40 mg de régorafénib) par voie orale une fois par jour (N = 505) associé aux Meilleurs Soins de Support (MSS), soit le placebo correspondant (N = 255) associé aux MSS, pendant 3 semaines suivies d'une semaine de pause sans traitement. La dose quotidienne moyenne de régorafénib reçue a été de 147 mg.

Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Une analyse intermédiaire planifiée de l'efficacité a été réalisée après la survenue de 432 décès. L'aveugle a été levé dans cette étude une fois que le seuil d'efficacité prédéfini a été franchi dans cette analyse intermédiaire planifiée de la SG.

Parmi les 760 patients randomisés, l'âge médian était de 61 ans, 61 % étaient de sexe masculin, 78 % étaient caucasiens et tous les patients présentaient en début d'étude un indice de performance (IP) ECOG de 0 ou 1. Un IP ≥ 2 a été rapporté au cours du traitement par Stivarga chez 11,4 % des patients. La valeur médiane de la durée du traitement et de la dose quotidienne, ainsi que les taux de modification posologique et de réduction de la dose ont été similaires à ceux observés chez les patients qui présentaient un IP ≥ 2 et recevaient le placebo (8,3 %). Les patients qui présentaient un IP ≥ 2 ont pour la plupart interrompu le traitement pour cause de progression de la maladie. La localisation primitive de la maladie était le côlon (65 %), le rectum (29 %) ou les deux (6 %). Une mutation KRAS a été rapportée chez 57 % des patients à l'inclusion dans l'étude.

La plupart des patients (52 %) avaient déjà été traités en 3^e intention ou moins pour leur maladie métastatique. Les traitements comprenaient une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, des traitements par anti-VEGF et, en cas de gène KRAS de type sauvage, des traitements par anti-EGFR.

L'ajout de Stivarga aux MSS a été associé à une survie significativement plus longue par comparaison au placebo plus MSS, avec une valeur de p de 0,005178 pour le test du log-rank stratifié, un hazard ratio de 0,774 [IC à 95 % 0,636 ; 0,942] et une SG médiane de 6,4 mois vs. 5,0 mois (voir le tableau 5 et la figure 1). La SSP a été significativement plus longue chez les patients traités par Stivarga plus MSS (hazard ratio: 0,494 ; $p < 0,000001$; voir le tableau 5). Le taux de réponse (réponse complète ou réponse partielle) a été respectivement de 1 % et 0,4 % chez les patients ayant reçu Stivarga et le placebo ($p = 0,188432$, unilatéral). Le TCM (réponse complète ou partielle ou maladie stable) a été significativement plus élevé chez les patients traités par Stivarga (41,0 % vs. 14,9 %, $p < 0,000001$, unilatéral).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude CORRECT

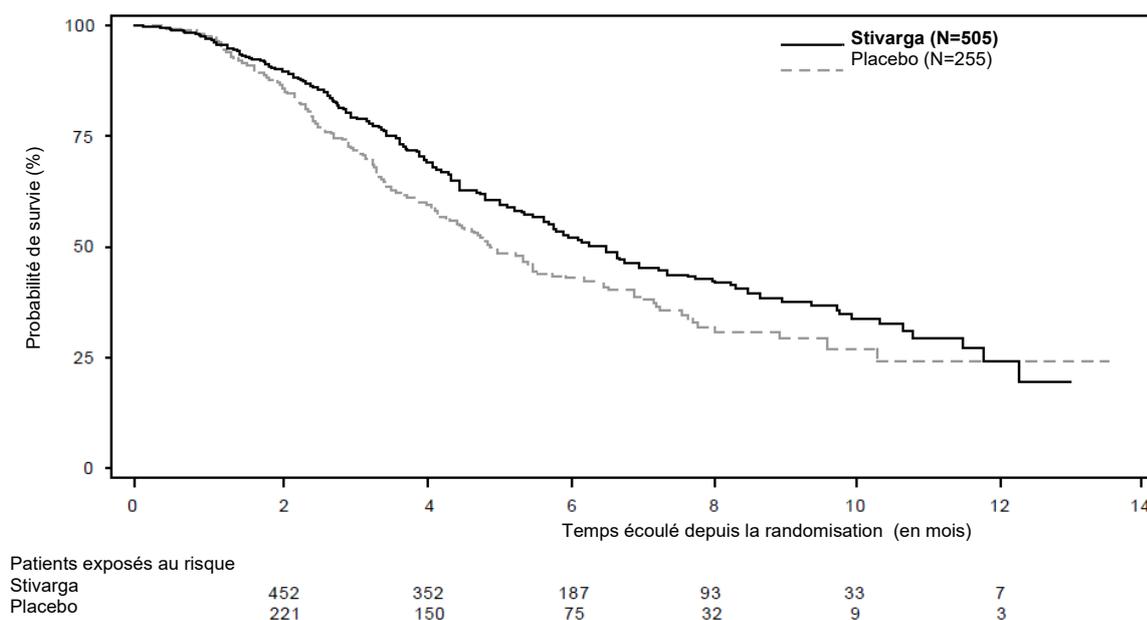
Paramètre d'efficacité	Hazard ratio* (IC à 95 %)	Valeur de p (unilatérale)	Médiane (IC à 95 %)	
			Stivarga plus MSS [§] (N = 505)	Placebo plus MSS [§] (N = 255)
SG	0,774 (0,636 ; 0,942)	0,005178	6,4 mois (5,9 ; 7,3)	5,0 mois (4,4 ; 5,8)
SSP**	0,494 (0,419 ; 0,582)	< 0,000001	1,9 mois (1,9 ; 2,1)	1,7 mois (1,7 ; 1,7)

[§] Meilleurs Soins de Support

* Un Hazard ratio < 1 est en faveur de Stivarga

** d'après l'évaluation de la réponse tumorale par l'investigateur

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de SG



Les analyses en sous-groupe de la SG et de la SSP en fonction de l'âge (< 65 ans ; ≥ 65 ans), du genre, de l'indice de performance ECOG, du site primaire de la maladie, du délai depuis le premier diagnostic de la maladie métastatique, des traitements anticancéreux antérieurs, des lignes antérieures de traitements de la maladie métastatique, et du statut mutationnel KRAS ont montré un effet du traitement en faveur du régorafénib par rapport au placebo.

Les résultats des analyses en sous-groupe en fonction du statut historique mutationnel KRAS ont montré un effet du traitement sur la SG en faveur du régorafénib par rapport au placebo chez les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS non-muté (de type sauvage) alors qu'un effet numériquement plus faible a été rapporté chez les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS muté ; l'effet du traitement sur la SSP a été observé en faveur du régorafénib quel que soit le statut mutationnel KRAS. Le hazard ratio (IC à 95%) pour la SG était 0,653 (0,476 à 0,895) chez les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS de type sauvage et de 0,867 (0,670 à 1,123) chez les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS muté, sans mise en évidence d'une hétérogénéité de l'effet du traitement (test d'interaction non significatif). Le hazard ratio (IC à 95%) de la SSP était de 0,475 (0,362 à 0,623) chez les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS de type sauvage et de 0,525 (0,425 à 0,649) chez les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS muté.

Une deuxième étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (CONCUR) a évalué l'efficacité et la sécurité de Stivarga chez 204 patients asiatiques (> 90 % d'Asie de l'Est) préalablement traités, atteints d'un cancer colorectal métastatique et ayant progressé après l'échec d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. Seuls 59,5 % des patients recrutés dans l'étude CONCUR avaient également été traités précédemment par des agents ciblant le VEGF ou l'EGFR. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la SG. L'ajout de Stivarga aux MSS a été associé à une survie significativement plus longue par comparaison au placebo plus MSS, avec un hazard ratio de 0,550 ($p = 0,000159$, test du log-rank stratifié) et une SG médiane de 8,8 mois contre 6,3 mois (IC à 95 % : 0,395 à 0,765). La SSP a également été significativement plus longue chez les patients ayant reçu Stivarga plus MSS (hazard ratio : 0,311 ; $p < 0,000001$), SSP médiane : 3,2 mois sous Stivarga contre 1,7 mois sous placebo. Le profil de sécurité de Stivarga plus MSS au cours de l'étude CONCUR a été cohérent par rapport au profil de sécurité observé au cours de l'étude CORRECT.

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

L'efficacité et la sécurité cliniques de Stivarga ont été évaluées dans une étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (GRID), chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) précédemment traités par 2 inhibiteurs de tyrosine kinases (imatinib et sunitinib).

L'analyse du critère principal d'évaluation de l'efficacité, la survie sans progression (SSP), a été réalisée au bout de 144 événements de SSP (évaluation centralisée en aveugle). Les critères d'évaluation secondaires comprenant le délai avant progression (DAP) et la survie globale (SG) (analyse intermédiaire) ont également été évalués.

Au total, 199 patients atteints de GIST ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour recevoir soit 160 mg de régorafénib par voie orale une fois par jour, associés aux meilleurs soins de support (MSS ; N = 133), soit le placebo correspondant associé aux MSS (N = 66), pendant 3 semaines suivies d'une semaine de pause sans traitement. La dose quotidienne moyenne de régorafénib reçue a été de 140 mg.

Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients recevant le placebo qui ont présenté une progression de la maladie ont eu la possibilité de recevoir un traitement en ouvert par le régorafénib (possibilité de cross-over). Les patients recevant le régorafénib qui ont présenté une progression de la maladie et chez lesquels l'investigateur jugeait que le traitement par régorafénib apportait un bénéfice clinique ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par régorafénib en ouvert.

Parmi les 199 patients randomisés, l'âge médian était de 58 ans, 64 % étaient de sexe masculin, 68 % étaient caucasiens et tous les patients présentaient en début d'étude un Indice de Performance (IP) ECOG de 0 ou 1. Le délai médian global entre la progression ou la rechute la plus récente et la randomisation était de 6 semaines.

Le régorafénib associé aux MSS a été associé à une SSP significativement plus longue par comparaison au placebo associé aux MSS, avec un hazard ratio de 0,268 (IC à 95 % : 0,185 ; 0,388) et une SSP médiane de 4,8 mois vs. 0,9 mois ($p < 0,000001$). Le risque relatif de progression de la maladie ou de décès a été réduit d'environ 73,2 % chez les patients traités par le régorafénib par comparaison aux patients ayant reçu le placebo (voir tableau 6, figure 2). L'augmentation de la SSP a été observée indépendamment de l'âge, du sexe, de la région géographique, des traitements antérieurs, et de l'IP ECOG.

Le DAP a été significativement plus long chez les patients ayant reçu le régorafénib associé aux MSS que chez les patients ayant reçu le placebo associé aux MSS, avec un hazard ratio de 0,248 (IC à 95 % : 0,170 ; 0,364] et un DAP médian de 5,4 mois vs. 0,9 mois ($p < 0,000001$) (voir tableau 6).

Le hazard ratio (HR) pour la SG était de 0,772 (IC à 95 %, 0,423 ; 1,408 ; $p = 0,199$; la SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes) ; 85 % des patients initialement randomisés sous placebo ont reçu le traitement post-progression par régorafénib (voir tableau 6, figure 3).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'étude GRID

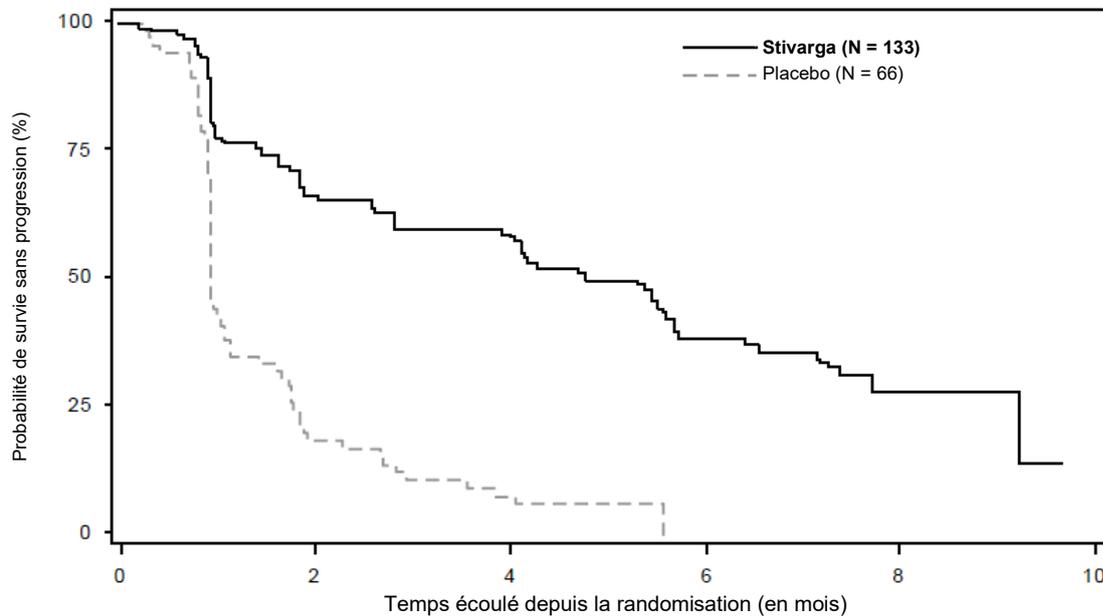
Paramètre d'efficacité	Hazard ratio* (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i> (unilatérale)	Médiane (IC à 95 %)	
			Stivarga plus MSS [§] (N = 133)	Placebo plus MSS [§] (N = 66)
SSP	0,268 (0,185 ; 0,388)	< 0,000001	4,8 mois (4,0 ; 5,7)	0,9 mois (0,9 ; 1,1)
DAP	0,248 (0,170 ; 0,364)	< 0,000001	5,4 mois (4,1 ; 5,7)	0,9 mois (0,9 ; 1,1)
SG	0,772 (0,423 ; 1,408)	0,199	NA**	NA**

[§] Meilleurs Soins de Support

* Un hazard ratio < 1 est en faveur de Stivarga

** NA : non atteint

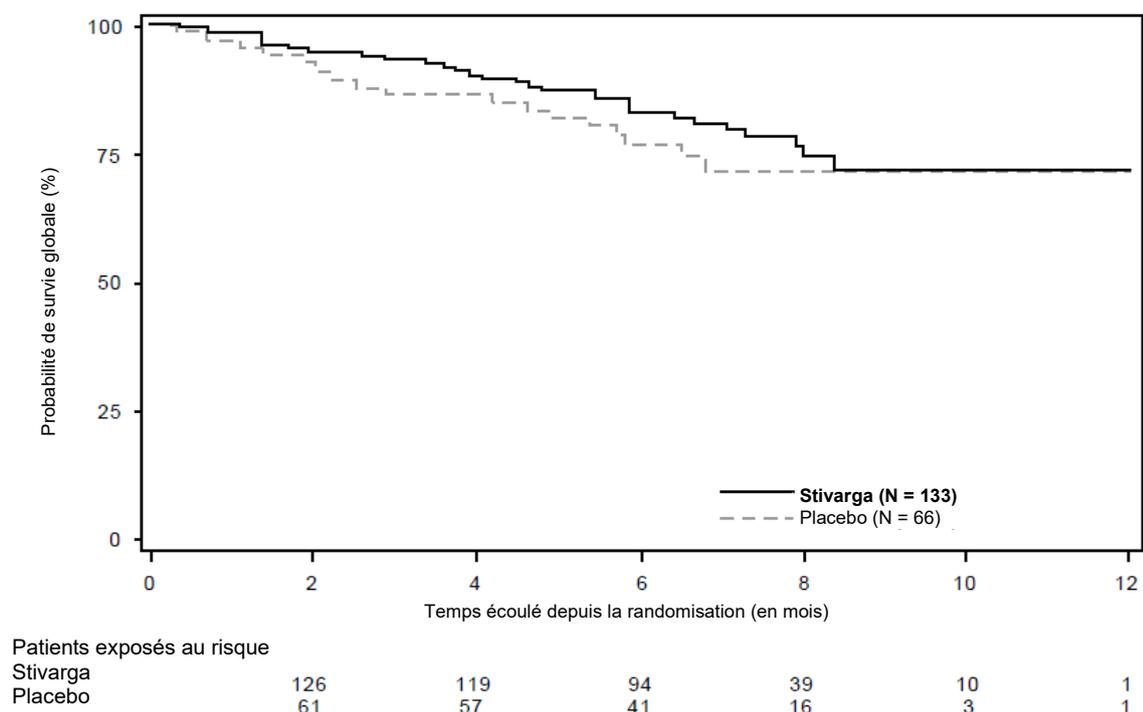
Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de SSP



Patients exposés au risque

Stivarga	82	72	27	9
Placebo	12	5	0	0

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de SG



Par ailleurs, 56 patients ayant reçu le placebo associé aux MSS ont reçu Stivarga en ouvert à la suite du cross-over après progression de la maladie, et au total, 41 patients traités par Stivarga associé aux MSS ont poursuivi le traitement par Stivarga après progression de la maladie. La SSP secondaire médiane (telle que mesurée d'après l'évaluation de l'investigateur) a été respectivement de 5,0 et de 4,5 mois.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

L'efficacité et la sécurité cliniques de Stivarga ont été évaluées dans une étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (RESORCE) chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire précédemment traités par sorafénib.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été la survie globale (SG). Les critères d'évaluation secondaires ont été la survie sans progression (SSP), le délai avant progression (DAP), le taux de réponse tumorale objective (TRO) et le taux de contrôle de la maladie (TCM).

Au total, 573 patients atteints de CHC ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour recevoir soit 160 mg de régorafénib par voie orale une fois par jour (N=379) associé aux Meilleurs Soins de Support (MSS), soit le placebo correspondant (N=194) associé aux MSS, pendant 3 semaines suivies d'une semaine de pause sans traitement. La dose quotidienne moyenne de régorafénib reçue a été de 144 mg. Les patients étaient éligibles pour participer à l'étude s'ils présentaient une progression radiologique de la maladie au cours du traitement par sorafénib et s'ils présentaient un score de Child-Pugh A pour leur fonction hépatique. Les patients qui avaient arrêté définitivement le sorafénib en raison d'une toxicité liée au sorafénib ou qui toléraient une dose de sorafénib inférieure à 400 mg une fois par jour à l'arrêt du traitement, ont été exclus de l'étude. La randomisation devait avoir lieu dans les 10 semaines après l'arrêt du traitement par sorafénib. Les patients ont poursuivi le traitement par Stivarga jusqu'à progression clinique ou radiologique de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Néanmoins, les patients pouvaient poursuivre le traitement par Stivarga au-delà de la progression à la discrétion de l'investigateur.

Les données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie étaient comparables entre les groupes de traitement par Stivarga et par placebo, et sont présentées ci-dessous pour l'ensemble des 573 patients randomisés :

- Age médian: 63 ans
- Sexe masculin: 88%
- Patients caucasiens: 36%, Patients asiatiques: 41%
- Indice de Performance (IP) ECOG de 0: 66% ou IP ECOG de 1: 34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
- Etiologie incluant une Hépatite B (38%), une Hépatite C (21%), une Stéatose Hépatique Non Alcoolique (SHNA, 7%)
- Absence d'envahissement vasculaire macroscopique et d'extension tumorale extra-hépatique: 19%
- Stade B selon la classification BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*): 13% ; Stade C: 87%
- Traitement locorégional par embolisation ou chimio-embolisation transartérielle : 61%
- Radiothérapie avant le traitement par régorafénib: 15%
- Durée médiane du traitement par sorafénib: 7,8 mois

L'ajout de Stivarga aux MSS a été associé à une amélioration statistiquement significative de la SG par rapport au placebo plus MSS avec un hazard ratio de 0,624 [IC à 95 % 0,498 ; 0,782], $p=0,000017$ pour le test de log-rank stratifié, et à une SG médiane de 10,6 mois vs. 7,8 mois (voir le tableau 7 et la figure 4).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude RESORCE

Paramètre d'efficacité	Hazard ratio* (IC à 95 %)	Valeur de p (unilatérale)	Médiane (IC à 95 %)	
			Stivarga plus MSS [§] (N=379)	Placebo plus MSS [§] (N=194)
SG	0,624 (0,498 ; 0,782)	0,000017	10,6 mois (9,1 ; 12,1)	7,8 mois (6,3 ; 8,8)
SSP**	0,453 (0,369 ; 0,555)	<0,000001	3,1 mois (2,8 ; 4,2)	1,5 mois (1,4 ; 1,6)
DAP**	0,439 (0,355 ; 0,542)	<0,000001	3,2 mois (2,9 ; 4,2)	1,5 mois (1,4 ; 1,6)
			Pourcentages	
TRO***#	NA	0,003650	11 %	4 %
TCM***#	NA	<0,000001	65 %	36 %

[§] Meilleurs Soins de Support

* Un hazard ratio < 1 est en faveur de Stivarga

** D'après l'évaluation de la réponse tumorale par l'investigateur sur la base des critères RECIST modifiés

Taux de réponse (complète ou partielle), TCM (réponse complète, réponse partielle et maladie stable maintenue pendant 6 semaines)

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de SG

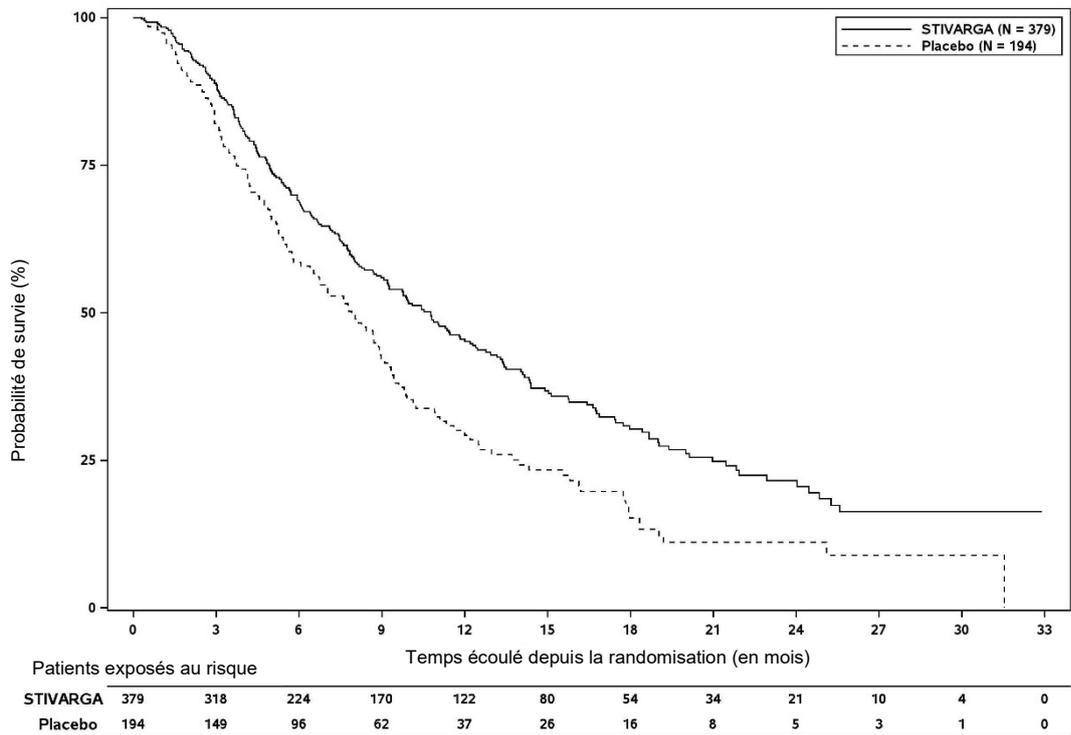
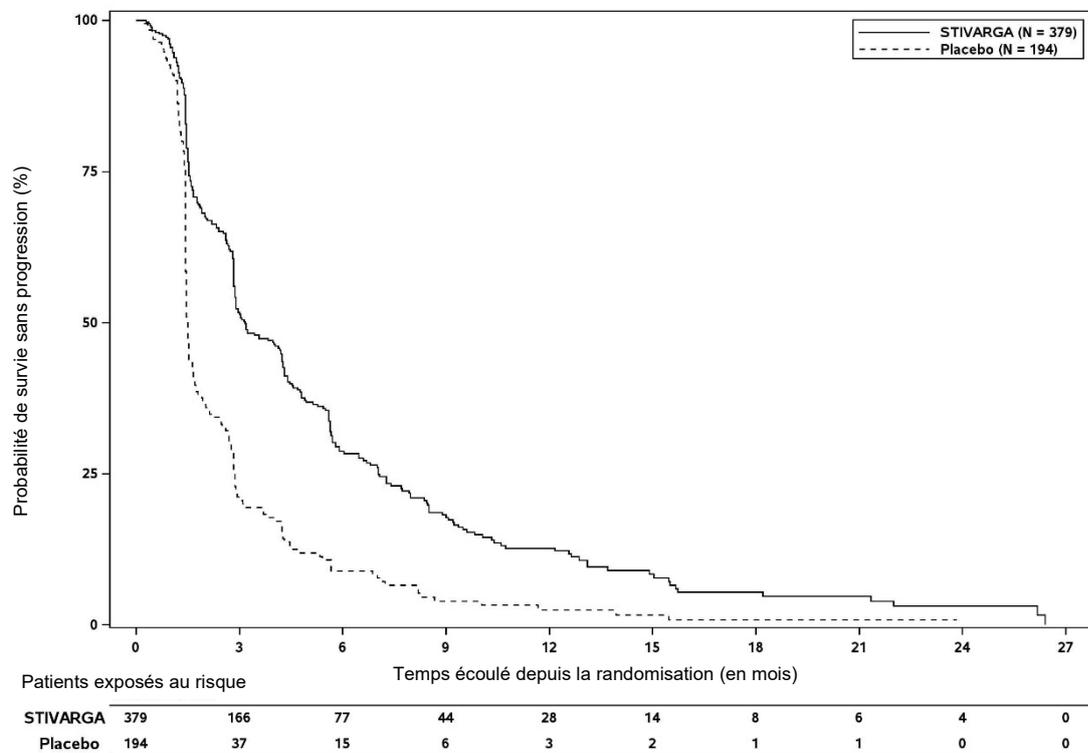


Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de SSP selon critères mRECIST



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Stivarga dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de l'adénocarcinome du côlon et du rectum (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Stivarga dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs malignes solides (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Des pics moyens de concentration plasmatique du régorafénib de 2,5 mg/L sont atteints en 3 à 4 heures environ suite à l'administration d'une dose orale unique de 160 mg sous la forme de 4 comprimés contenant chacun 40 mg. Suite à l'administration de doses uniques de 60 mg ou 100 mg, la biodisponibilité relative moyenne des comprimés par comparaison à une solution buvable a été respectivement de 69 % et 83 %.

Les concentrations du régorafénib et de ses principaux métabolites actifs d'un point de vue pharmacologique (M-2 et M-5) ont été maximales lorsque le médicament a été administré après un petit-déjeuner à faible teneur lipidique (léger), par comparaison à un petit-déjeuner à forte teneur lipidique ou à une administration à jeun. L'exposition au régorafénib a été augmentée de 48 % lorsque le médicament a été administré avec un petit-déjeuner à forte teneur lipidique et de 36 % lorsqu'il a été administré avec un petit-déjeuner à faible teneur lipidique, par comparaison à l'administration à jeun. L'exposition aux métabolites M-2 (N-oxyde) et M-5 (N-oxyde et N-déméthyl) est plus élevée lorsque le régorafénib est administré avec un petit-déjeuner à faible teneur lipidique qu'en cas d'administration à jeun, et plus faible lorsqu'il est administré avec un repas à forte teneur lipidique qu'en cas d'administration à jeun.

Distribution

Le profil des concentrations plasmatiques en fonction du temps, pour le régorafénib ainsi que pour les principaux métabolites en circulation, ont fait apparaître de multiples pics au cours de l'intervalle de 24 heures entre les doses, lesquels ont été attribués au cycle entéro-hépatique. *In vitro*, le taux de liaison du régorafénib aux protéines plasmatiques humaines est élevé (99,5 %). *In vitro*, le taux de liaison des métabolites M-2 et M-5 avec les protéines plasmatiques est plus élevé (99,8 % et 99,95 %, respectivement) que celui du régorafénib. Les métabolites M-2 et M-5 sont des substrats faibles de la glycoprotéine P. Le métabolite M-5 est un substrat faible de la BCRP.

Biotransformation

Le régorafénib est principalement métabolisé dans le foie par métabolisation oxydative, par l'intermédiaire du CYP3A4, ainsi que par glucuroconjugaison par l'intermédiaire de l'UGT1A9. Deux métabolites majeurs et six métabolites mineurs du régorafénib ont été identifiés dans le plasma. Les principaux métabolites circulants du régorafénib dans le plasma humain sont le M-2 (N-oxyde) et le M-5 (N-oxyde et N-déméthyl), qui sont pharmacologiquement actifs et dont les concentrations sont similaires à celle du régorafénib à l'état d'équilibre. Le métabolite M-2 est également métabolisé par métabolisation oxydative, par l'intermédiaire du CYP3A4, ainsi que par glucuroconjugaison par l'intermédiaire de l'UGT1A9.

Les métabolites peuvent être réduits ou hydrolysés par la flore microbienne dans le tractus gastro-intestinal, ce qui permet une réabsorption de la substance active et des métabolites non conjugués (cycle entéro-hépatique).

Élimination

Après administration orale, la demi-vie d'élimination moyenne du régorafénib et de son métabolite M-2 dans le plasma est comprise entre 20 et 30 heures d'après les différentes études. La demi-vie d'élimination moyenne du métabolite M-5 est d'environ 60 heures (comprise entre 40 et 100 heures). Environ 90 % de la dose radioactive ont été récupérés dans un délai de 12 jours après administration, dont environ 71 % excrétés dans les selles (47 % sous forme de substance mère, 24 % sous forme de métabolites) et environ 19 % dans les urines sous forme de glucuroconjugués. L'excrétion urinaire des glucuroconjugués a été réduite à moins de 10 % à l'état d'équilibre. La substance mère retrouvée dans les selles peut provenir de la dégradation intestinale des glucuroconjugués ou de la réduction du métabolite M-2 (N-oxyde), ainsi que du régorafénib non absorbé.

Le métabolite M-5 peut être réduit en métabolite M-4 par la flore microbienne dans le tractus gastro-intestinal, ce qui permet la réabsorption du métabolite M-4 (cycle entéro-hépatique). Le métabolite M-5 est finalement excrété via le métabolite M-4 sous forme de métabolite M-6 (acide carboxylique) dans les selles.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique au régorafénib à l'état d'équilibre augmente proportionnellement à la dose jusqu'à 60 mg et de façon moins que proportionnelle aux doses supérieures à 60 mg. L'accumulation du régorafénib à l'état d'équilibre aboutit à une augmentation d'un facteur 2 des concentrations plasmatiques, ce qui est cohérent avec la demi-vie d'élimination et la fréquence d'administration. À l'état d'équilibre, le régorafénib atteint un pic de concentration plasmatique moyen d'environ 3,9 mg/L (8,1 micromoles) après administration orale de 160 mg de régorafénib et le rapport entre pic et nadir des concentrations plasmatiques moyennes est inférieur à 2.

Les métabolites M-2 et M-5 présentent tous deux une accumulation non-linéaire, qui pourrait être due à une réintroduction dans le cycle entéro-hépatique ou à une saturation de la voie de l'UGT1A9. Si les concentrations plasmatiques des métabolites M-2 et M-5 suite à l'administration d'une dose unique de régorafénib sont très inférieures à celles de la substance mère, les concentrations plasmatiques des métabolites M-2 et M-5 à l'état d'équilibre sont quant à elles comparables à celles du régorafénib.

Insuffisance hépatique

L'exposition au régorafénib et à ses métabolites M-2 et M-5 est comparable chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et chez les patients dont la fonction hépatique est normale.

Les données limitées disponibles concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) indiquent une exposition similaire à celle observée chez les patients dont la fonction hépatique est normale, suite à l'administration d'une dose unique de 100 mg de régorafénib. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Le régorafénib est principalement éliminé par l'intermédiaire du foie et l'exposition au médicament peut être augmentée chez cette population de patients.

Insuffisance rénale

Les données cliniques disponibles et la modélisation pharmacocinétique sur une base physiologique indiquent une exposition similaire au régorafénib et à ses métabolites M-2 et M-5 à l'état d'équilibre chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, par rapport aux patients dont la fonction rénale est normale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'exposition au régorafénib était similaire par rapport aux patients dont la fonction rénale est normale, alors que l'exposition aux métabolites M-2 et M-5 était diminuée d'environ 30% à l'état d'équilibre, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

Les paramètres pharmacocinétiques du régorafénib n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Cependant, la modélisation pharmacocinétique sur une base physiologique ne prédit aucune altération significative de l'exposition chez ces patients.

Patients âgés

L'âge n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du régorafénib dans l'intervalle des âges étudiés (29-85 ans).

Sexe

Les paramètres pharmacocinétiques du régorafénib ne sont pas influencés par le sexe.

Différences ethniques

L'exposition au régorafénib chez diverses populations asiatiques (Chinoise, Japonaise, Coréenne) est comprise dans le même intervalle que celle observée chez les sujets caucasiens.

Électrophysiologie cardiaque/allongement de l'intervalle QT

Aucun effet d'allongement de l'intervalle QTc n'a été observé après administration de 160 mg de régorafénib à l'état d'équilibre dans le cadre d'une étude dédiée à l'intervalle QT chez des patients cancéreux de sexe masculin et féminin.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Après administration répétée chez des souris, des rats et des chiens, des effets indésirables ont été observés au niveau de nombreux organes, principalement les reins, le foie, le tube digestif, la glande thyroïde, le système lympho/hématopoïétique, le système endocrinien, le système reproducteur et la peau. Une légère augmentation de l'incidence des épaissements des valves auriculo-ventriculaires du cœur a été observée dans l'étude de toxicologie en administrations répétées sur 26 semaines chez le rat. Ceci pourrait être dû à l'accélération d'un processus physiologique lié à l'âge. Ces effets sont survenus à des expositions systémiques comprises dans l'intervalle des expositions attendues chez l'être humain ou inférieures (d'après la comparaison de l'ASC).

Les altérations des dents et des os et les effets indésirables sur le système reproducteur ont été plus marqués chez les animaux jeunes et en cours de croissance, ainsi que chez les rats juvéniles, indiquant un risque potentiel pour les enfants et les adolescents.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Aucune étude spécifique n'a été réalisée sur la fertilité. Cependant, la possibilité d'effets indésirables du régorafénib sur la reproduction masculine et féminine doit être envisagée dans la mesure où des altérations morphologiques ont été observées au niveau des testicules, des ovaires et de l'utérus après administrations répétées du médicament chez des rats et des chiens à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition attendue chez l'être humain (d'après la comparaison de l'ASC). Les altérations observées n'ont été que partiellement réversibles.

Un effet du régorafénib sur le développement intra-utérin a été mis en évidence chez le lapin à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition attendue chez l'être humain (d'après la comparaison de l'ASC). Les principaux effets observés ont été des malformations du système urinaire, du cœur et des principaux vaisseaux, et du squelette.

Génotoxicité et cancérogénicité

Les tests standards réalisés *in vitro* et *in vivo* chez la souris n'ont fait apparaître aucun signe d'un potentiel génotoxique du régorafénib.

Aucune étude n'a été réalisée concernant le potentiel cancérogène du régorafénib.

Évaluation du risque environnemental

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le régorafénib est susceptible de persister, présenter une bioaccumulation et une toxicité pour l'environnement. Le régorafénib peut présenter un risque pour les eaux de surface et les couches sédimentaires (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Povidone (K-25)
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Lécithine (dérivée du soja)
Macrogol 3350
Alcool polyvinylique, partiellement hydrolysé
Talc
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Une fois le flacon ouvert, le médicament reste stable pendant 7 semaines. Passé ce délai, le médicament doit être éliminé.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.
Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc opaque en PEHD fermé par un bouchon à vis en PP/PP (polypropylène) doté d'un disque d'étanchéité et contenant un dessiccant de type tamis moléculaire.

Chaque flacon contient 28 comprimés pelliculés.

Présentations

Boîte de 28 comprimés pelliculés.
Boîte de 84 (3 flacons de 28) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Conserver le dessicant dans le flacon.

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

EU/1/13/858/001
EU/1/13/858/002

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

Date de première autorisation : 26 août 2013
Date du dernier renouvellement : 22 mai 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2023

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

