ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

REGOFRA 40 mg pelliculé comprimés.

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

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 quotidiennement. quotidiennement dose.dose de 160 mg contient. contient 1,68 mg de lécithine (dérivé depuis soya) (voir section.section 4.4).

Pour le complet liste.liste de excipients, voir voir section.section 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

REGOFRA est indication comme monothérapie pour le traitement.traitement de adulte patients. patients avec

- cancer colorectal métastatique (CCR) qui ont déjà été traités ou qui ne sont pas pris en comptecandidats.candidats pour, disponible disponible thérapies. Ces inclure. inclure à base de fluoropyrimidine chimiothérapie, un
anti-VEGF thérapie et un anti-EGFR thérapie (voir section.section 5.1)

- tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou

métastatiques qui progressent ou sontintolérant grand traitement préalable avec l'imatinib et sunitinib

- hépatocellulaire carcinome (CHC) OMS avoir a été précédemment traité avec sorafénib.

3.2 Posologie et méthode. méthode de administration

REGOFRA doit être prescrit par des médecins expérimentés dans l'administration de traitements anticancéreux.Posologie
Le recommandé dose.dose de régorafénib est 160 mg (4 comprimés de 40 mg) pris une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement pour 3 semaines semaines suivi. suivi par d'abord semaine désactivé thérapie. Ce 4 semaines période.période est considéré un traitement.traitement cycle.cycle.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise le même jour dès que le patient s'en souvient. Le le patient ne doit pas prendre deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée. En cas de vomissementsaprès régorafénib administration, le patiente. patiente devrait. devrait ne prends pas supplémentaire. supplémentaire comprimés.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice est observé ou jusqu'à l'apparition d'une intoxication (voirsection.section 4.4).

Les patients avec performance. statut.statut (PS) 2 ou plus haut étaient exclu depuis clinique.clinique études. Là est limité
données. données imprimer patients. patients avec PS ≥2.

Posologie ajustements

Des interruptions de dose et/ou des réductions de dose peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérabilité individuelles. Les modifications de dose doivent être appliquées par étapes de 40 mg (un comprimé). La dose quotidienne recommandée la plus faible est 80 mg. Le maximum.maximum dose quotidienne est 160 mg.

Pour les modifications de dose recommandées et les mesures en cas de réaction cutanée main-pied(HFSR)/palmaire-plantaire érythrodysesthésie syndrome.syndrome Voir le tableau d'abord.

Tableau d'abord: Recommandé dose.dose modifications et mesures pour HFSR

Peau toxicité. la note.la note	**Occurrence**	**Recommandé dose.dose modification.modification et mesures**
Grade d'abord	N'importe lequel	Maintenir le niveau de dose et instaurer immédiatementfavorable mesures pour symptôme. symptôme soulagement.
	1er occurrence.occurrence	Diminuer la dose de 40 mg (un comprimé) et immédiatement institut favorable mesures. Si aucune amélioration ne se produit malgré la réduction de la dose, interrompre le traitement pendant au moins 7 jours, jusqu'à ce que toxicité. résout grand Grade 0-1. Une réescalade de dose est autorisée

Grade 2		à la discrétionde le médecin.
	Pas d'amélioration dans les 7 jours ou 2ème occurrence.occurrence	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité disparaisse Grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, diminuer la dose de 40 mg (un tablette). Une réescalade de dose est autorisée à la discrétionde le médecin.
	3ème occurrence.occurrence	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité disparaisse Grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, diminuer la dose de 40 mg (un tablette). Une réescalade de dose est autorisée à la discrétionde le médecin.
	4ème occurrence.occurrence	Cesser traitement.traitement avec REGOFRA en permanence.
Grade 3	1er occurrence.occurrence	Instaurer immédiatement des mesures de soutien. Interrompre le traitement pendant au moins 7 jours jusqu'àtoxicité. résout grand Grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, diminuer la dose de 40 mg (un tablette). Une réescalade de dose est autorisée

		à la discrétionde le médecin.
	2ème occurrence.occurrence	Instaurer immédiatement des mesures de soutien. Interrompre le traitement pendant au moins 7 jours jusqu'àtoxicité. résout grand Grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, diminuer la dose de40 mg (un tablette).
	3ème occurrence.occurrence	Cesser traitement.traitement avec REGOFRA en permanence.

Pour les mesures recommandées et les modifications de dose en cas d'aggravation des tests de la fonction hépatiqueconsidéré lié. grand traitement.traitement avec REGOFRA voir voir Tableau 2 (voir également la section 4.4).

Tableau 2 : Mesures recommandées et modifications de dose en cas de fonction hépatique liée au médicamentkiểm TRA irrégularités

Altitudes observéesde ALT et/ou AST	**Occurrence**	**Recommandé mesures et dose.dose modification.modification**
≤5 fois la limite supérieure de normale (LSN) (Note maximale 2)	N'importe lequel occurrence.occurrence	le truc REGOFRA traitement. Moniteur foie. foie fonction hebdomadaire.hebdomadaire jusqu'à transaminasesretour grand <3 fois LSN (Grade d'abord) ou ligne de base.
>5 fois LSN		Interrompre REGOFRA traitement.

≤20 fois la LSN(Grade 3)	1er occurrence.occurrence	Surveiller les transaminases chaque semaine jusqu'à ce qu'elles reviennent à < 3 foisLSN ou ligne de base. Redémarrer : si les avantages potentiels dépassent les risques de hépatotoxicité, redémarrage REGOFRA traitement, réduire. réduire dose.dose par 40 mg (un comprimé) et surveiller la fonction hépatique hebdomadaire.hebdomadaire pour à au moins 4 semaines. semaines.
	Réapparition	Cesser traitement.traitement avec REGOFRA en permanence.
>20 fois LSN (Grade 4)	N'importe lequel occurrence.occurrence	Cesser traitement.traitement avec REGOFRA en permanence.
>3 fois la LSN (Niveau 2 ou supérieur)avec simultané bilirubine >2 fois LSN	N'importe lequel occurrence.occurrence	Arrêtez définitivement le traitement par REGOFRA. Surveiller la fonction hépatique chaque semaine jusqu'à sa résolution ou son retourgrand ligne de base. Exception : les patients atteints du syndrome de Gilbert qui développer des transaminases élevées doivent être gérés commepar le au-dessus de déclaré recommandations pour le respectivement observé. observé élévation. élévation de ALT et/ou AST.

Hépatique déficience

Régorafénib est éliminer principalement via le hépatique itinéraire.

Dans les études cliniques, aucune différence significative en termes d'exposition, de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre patients

présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et une fonction hépatique normale. Aucune dose un ajustement est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Étant donné que seules des données limitées sont disponibleschez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), aucune recommandation posologique ne peut être fourni. Fermer surveillance surveillance de dans l'ensemble. dans l'ensemble sécurité est recommandé imprimer ces patients. patients (voir sections 4.4et 5.2).

REGOFRA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) carREGOFRA a n'a pas été étudié dans ce population.

Rénal déficience

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

Âgé population.population

Dans les études cliniques, aucune différence significative en termes d'exposition, de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entreâgé (vieilli 65 années années et au-dessus de) et plus jeune patients. patients (voir aussi section.section 5.2).

Genre

Dans les études cliniques, aucune différence significative en termes d'exposition, de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les hommes.et

femme. patients. Non dose.dose ajustement est nécessaire. nécessaire basé.basé sur genre (voir aussi section.section 5.2).

Ethnique différences

Dans les études cliniques, aucune différence significative en termes d'exposition ou d'efficacité n'a été observée entre les patients dedifférents groupes ethniques. Une incidence plus élevée de réactions cutanées main-pied (HFSR)/palmo-plantaire un dysfonctionnement de l'érythrodysesthésie, des anomalies graves des tests de la fonction hépatique et hépatiques ont été observé chez les patients asiatiques (en particulier japonais) traités par REGOFRA par rapport aux patients de race blanche. Le asiatique patients. patients traité avec REGOFRA imprimer clinique.clinique études étaient principalement depuis Est Asie (~ 90%).
Il existe des données limitées sur le régorafénib dans la population de patients noirs. Non dose.dose ajustement est nécessaire. nécessaire basé.basé sur éthiopien (voir section.section 5.2).

Pédiatrique population.population

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de REGOFRA dans la population pédiatrique dans l'indication métastases.colorectal cancer.
La sécurité et l'efficacité du régorafénib chez les patients de moins de 18 ans dans l'indication gastro-intestinal stromal tumeurs (ESSENTIEL) avoir pas a été établi. Non données. données sont disponible disponible.
Il n'existe pas d'utilisation pertinente de REGOFRA dans la population pédiatrique dans l'indication hépatocellulaire.carcinome.

Mode
d'administration
REGOFRA est pour
oral utiliser.

REGOFRA doit être pris à la même heure chaque jour. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau après un lumière repas.repas que contient. contient moins.moins charbon 30% gras. gras. Un exemple de un lumière (faible en gras) repas.repas serait inclure. inclure 1 portion de céréales (environ 30 g), 1 verre de lait écrémé, 1 tranche de pain grillé avec de la confiture, 1 verre de pomme jus, et 1 tasse de café ou du thé (520 calories, 2 g de matières grasses).

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité grand le actif substance. substance ou grand n'importe quel. n'importe quel de le excipients répertorié imprimer section.section 6.1.

3.4 Spécial avertissements. avertissements et précautions pour utiliser

Hépatique effets
Anomalies des tests de la fonction hépatique (alanine aminotransférase [ALT], aspartate aminotransférase [AST] et bilirubine) ont été fréquemment observés chez les patients traités par REGOFRA. Foie sévère anomalies des tests fonctionnels (grade 3 à 4) et dysfonctionnement hépatique avec manifestations cliniques (y compris une insuffisance hépatique et des issues fatales) ont été rapportés chez une petite proportion de patients (voir section.section 4.8). Dans les essais cliniques, une incidence plus élevée d'anomalies graves des tests de la fonction hépatique et de dysfonctionnement hépatique a été observé chez des patients asiatiques (en particulier japonais) traités par

REGOFRA, comparativement à Caucasiens (voir paragraphe 4.2).

Il est recommandé d'effectuer des tests de la fonction hépatique (ALT, AST et bilirubine) avant le début du traitement. traiter avec REGOFRA et surveiller étroitement (au moins toutes les deux semaines) pendant les 2 premiers mois detraitement. Par la suite, la surveillance périodique doit être poursuivie au moins une fois par mois et selon les observations. indication.

Le régorafénib est un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT) 1A1 (voir rubrique 4.5). Bénin, indirect (non conjugué) hyperbilirubinémie couture se produire. se produire imprimer patients. patients avec chez Gilbert syndrome.

Pour les patients présentant une aggravation observée des tests de la fonction hépatique considérée comme liée au traitement par REGOFRA (c'est-à-dire lorsqu'aucune cause alternative n'est évidente, telle qu'une cholestase post-hépatique ou une maladie) progression), les conseils de modification de dose et de surveillance du tableau 2 doivent être suivis (voir section.section 4.2).

Régorafénib est éliminer principalement via le hépatique itinéraire.

Une surveillance étroite de la sécurité globale est recommandée chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée. déficience (voir également les sections 4.2 et 5.2). REGOFRA n'est pas recommandé chez les patients présentant insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) car REGOFRA n'a pas été étudié dans cette population et exposition.exposition pourrait être augmenté dans ces patients.

<u>Infections</u>

REGOFRA a été associé à une incidence accrue d'événements infectieux, dont

certains ont été mortels.(voir paragraphe 4.8).
Imprimer cas. cas de détérioration infection événements, interruption de REGOFRA traitement.traitement devrait. devrait beige considéré.

Hémorragie

REGOFRA a été associé à une incidence accrue d'événements hémorragiques, dont certains étaientmortel (voir rubrique 4.8). La numération globulaire et les paramètres de coagulation doivent être surveillés chez les patients présentant conditions prédisposant aux saignements et chez les personnes traitées avec des anticoagulants (par exemple, warfarine et phenprocoumone) ou d'autres médicaments augmentant le risque de saignement. Dépistagele traitement ultérieur des varices œsophagiennes chez les patients atteints de cirrhose du foie doit être effectué conformément aux normes de soins avant de commencer le traitement par REGOFRA. En cas de grave saignement nécessitant une intervention médicale urgente, l'arrêt définitif de REGOFRA doit être considéré.

Gastro-intestinal performance et fistule

Des perforations gastro-intestinales (y compris d'issue fatale) et des fistules ont été rapportées chez des patients. traité par REGOFRA (voir rubrique 4.8). Ces événements sont également connus pour être liés à des maladies courantes.complications chez les patients atteints de tumeurs malignes intra-abdominales. L'arrêt de REGOFRA est recommandé imprimer patients. patients en développement. en développement gastro-intestinal performance ou fistule.

Cardiaque ischémie et infarctus

REGOFRA a été associé à une incidence accrue d'ischémie du myocarde et d'infarctus (voirparagraphe 4.8). Patients souffrant d'angor instable ou d'angor d'apparition récente (dans les 3 mois suivant le début de REGOFRA traitement), un infarctus du myocarde récent (dans les 6 mois suivant le début du traitement par REGOFRA) et ceux présentant insuffisance cardiaque La

classification 2 ou supérieure de la New York Heart Association (NYHA) a été exclue le Etudes cliniques.

Les patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique doivent être surveillés pour déceler les signes et symptômes cliniques.d'ischémie myocardique. Chez les patients qui développent une ischémie cardiaque et/ou un infarctus, l'interruption du traitement REGOFRA est recommandé jusqu'à résolution. La décision de reprendre le traitement par REGOFRA doit être basée surExamen attentif des avantages et des risques potentiels de chaque patient. REGOFRA devrait être en permanence cesser s'il y a est Non résolution.

Postérieur réversible encéphalopathie syndrome.syndrome (PRÉS)
Un PRES a été rapporté en association avec le traitement par REGOFRA (voir rubrique 4.8). Signes et symptômes Les symptômes du SEPR comprennent des convulsions, des maux de tête, une altération de l'état mental, des troubles visuels ou une cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de PRES nécessite une confirmation par imagerie cérébrale.Chez les patients développant un SPR, l'arrêt de REGOFRA, ainsi que le contrôle de l'hypertension et favorable gestion médicale de autre symptômes symptômes est recommandé.

Artériel hypertension
REGOFRA a été associé à une incidence accrue d'hypertension artérielle (voir rubrique 4.8). La tension artérielle doit être contrôlée avant le début du traitement par REGOFRA. Il est recommandé demoniteur du sang. du sang pression.pression et grand traiter. traiter hypertension imprimer légal avec standard médical. médical pratique. Imprimer En cas d'hypertension sévère ou persistante malgré une prise en charge médicale adéquate, le traitement doit être temporairement interrompu et/ou la dose réduite à la discrétion du

médecin (voir rubrique 4.2). Imprimer cas. cas d'hypertension crise, REGOFRA devrait être cesser.

Anévrismes et artère dissection

L'utilisation d'inhibiteurs de la voie du VEGF chez les patients avec ou sans hypertension peut favoriser laformation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant d'initier REGOFRA, ce risque doit être soigneusement considéré imprimer patients. patients avec risque facteurs facteurs tel comme hypertension ou histoire.histoire de anévrisme.

Thrombotique microangiopathie (TMA)

La microangiopathie thrombotique (MAT), y compris le purpura thrombocytopénique thrombotique (TTP), a été associés à l'utilisation du régorafénib (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de MAT doit être envisagé chez les patients présentant une anémie hémolytique, une thrombocytopénie, une fatigue, des manifestation neurologique, insuffisance rénale et fièvre. Le traitement par le régorafénib doit être interrompuchez les patients qui développent une MAT et un traitement rapide est nécessaire. L'inversion des effets de la TMA a a été observé après l'arrêt du traitement.

Blesser guérison. guérison complications

Étant donné que les médicaments dotés de propriétés anti-angiogéniques peuvent inhiber ou interférer avec la cicatrisation des plaies,l'interruption temporaire de REGOFRA est recommandée pour des raisons de précaution chez les patients sous interventions chirurgicales majeures. La décision de reprendre le traitement par REGOFRA fait suite à une intervention chirurgicale majeure intervention intervention devrait. devrait beige basé.basé sur clinique.clinique jugement de adéquat cicatrisation des plaies.

Dermatologique toxicité.

La réaction cutanée main-pied (HFSR) ou le syndrome d'érythrodysesthésie

palmo-plantaire et l'éruption cutanée représentent leLes effets indésirables dermatologiques les plus fréquemment observés avec REGOFRA (voir rubrique 4.8). En clinique études, une incidence plus élevée de HFSR a été observée chez les patients asiatiques (en particulier japonais) traités par REGOFRA, comparé aux Caucasiens (voir rubrique 4.2). Les mesures de prévention du HFSR comprennent contrôle des callosités et utilisation de coussinets de chaussures et de gants pour éviter les pressions sur les semelles et les paumes. La prise en charge de l'HFSR peut inclure l'utilisation de crèmes kératolytiques (par exemple, urée, acide salicylique ou alpha). à base d'acide hydroxyle crèmes appliqué avec parcimonie seulement sur les zones touchées) et hydratant crèmes (appliqué généreusement) pour un soulagement symptomatique. Réduction de la dose et/ou interruption temporaire de REGOFRA, ouimprimer sévère.sévère ou persistant. persistant cas, arrêt définitif de REGOFRA devrait. devrait beige considéré (voir section.section 4.2).

Biochimie et métabolisme laboratoire kiểm TRA irrégularités

REGOFRA a été associé à une incidence accrue d'anomalies électrolytiques (y compris hypophosphatémie, hypocalcémie, hyponatrémie et hypokaliémie) et anomalies métaboliques (y compris une augmentation de la thyréostimuline, de la lipase et de l'amylase). Les anomalies sont généralement de sévérité légère à modérée, non associée à des manifestations cliniques et ne se manifeste généralement pasnécessitent des interruptions ou des réductions de dose. Il est recommandé de surveiller les paramètres biochimiques et métaboliques paramètres pendant le traitement par REGOFRA et d'instaurer un traitement de remplacement approprié selon pratique clinique standard si nécessaire. Interruption ou réduction de la dose, ou arrêt définitif du traitement. REGOFRA devrait. devrait beige considéré imprimer cas. cas de persistant. persistant ou récurrent significatif.significatif irrégularités (voir section.section 4.2).

Important informations.informations à propos quelques de le ingrédients ingrédients
Ce médicament contient 56,06 mg de sodium par dose quotidienne de 160 mg, soit 3 % de laL'OMS recommande un apport quotidien maximum de 2 g de sodium pour un adulte. Chaque dose quotidienne de 160 mg contient. contient 1,68 mg de lécithine (dérivée depuis soya).

3.5 Interaction avec autre médicinal. médicinal des produits et autre formes de interaction.interaction

Inhibiteurs de CYP3A4 et UGT1A9/inducteurs de CYP3A4
in vitro indiquent que le régorafénib est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 et le diphosphate d'uridine.glucuronosyl transférabilité UGT1A9.
Administration de kétoconazole (400 mg pendant 18 jours), un puissant inhibiteur du CYP3A4, en dose unique du régorafénib (160 mg au jour 5) entraîne une augmentation de l'exposition moyenne (ASC) du régorafénib de environ 33 %, et une diminution de l'exposition moyenne des métabolites actifs, M-2 (N-oxyde) et M-5 (N-oxyde et N-desméthyle), d'environ 90 %. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitanted'inhibiteurs puissants de l'activité du CYP3A4 (par exemple clarithromycine, jus de pamplemousse, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, télithromycine et voriconazole) pour leur influence sur l'état d'équilibre exposition.exposition du régorafénib et son métabolites a pas été étudié.

Co-administration d'un puissant inhibiteur de l'UGT1A9 (par exemple acide méfénamique, diflunisal et acide niflumique) Pendant le traitement par le régorafénib, il convient d'éviter son influence sur l'exposition à l'état d'équilibre du régorafénib et son métabolites a pas été étudié.

Administration de rifampicine (600 mg pendant 9 jours), un puissant inducteur du CYP3A4, avec une dose unique de le régorafénib (160 mg au jour 7) entraîne une réduction de l'ASC du régorafénib d'environ 50 %, un Augmentation de 3 à 4 fois de l'exposition moyenne du métabolite actif M-5, et aucun changement dans l'exposition du métabolite actif M-2. Autres inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) etSt. millepertuis) peut également augmenter le métabolisme du régorafénib. Les inducteurs puissants du CYP3A4 devraientêtre évité, ou la sélection d'un autre médicament, avec un potentiel nul ou minime deinduire. induire Le CYP3A4 devrait beige considéré.

UGT1A1 et UGT1A9 substrats

in vitro indiquent que le régorafénib ainsi que son métabolite actif M-2 inhibent la glucuronidation médié par UGT1A1 et UGT1A9 alors que M-5 n'inhibe l'UGT1A1 qu'à des concentrations qui sontobtenu *in vivo* à l'état d'équilibre. Administration du régorafénib avec une pause de 5 jours avant L'administration d'irinotécan entraîne 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 de l'ASC de l'irinotécan de environ 28 % ont également été observés. Cela indique que la co-administration du régorafénib peut augmenter systémique exposition à l'UGT1A1 et UGT1A9 substrats.

Sein cancer.cancer résistance la protéine (BCRP) et P-glycoprotéine substrats

Administration de régorafénib (160 mg pendant 14 jours) avant l'administration d'une dose unique de la rosuvastatine (5 mg), un substrat de la BCRP, entraîne une multiplication par 3,8 de l'exposition moyenne (ASC) derosuvastatine et un 4,6 fois augmenter. augmenter imprimer C_{max}.

Cela indique que la co-administration de régorafénib peut augmenter les concentrations plasmatiques d'autressubstrats concomitants de la BCRP (par

exemple méthotrexate, fluvastatine, atorvastatine). Il est donc Il est recommandé de surveiller de près les patients pour déceler les signes et symptômes d'une exposition accrue au BCRP. substrats .

Les données cliniques indiquent que le régorafénib n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine et peut donc être administré en concomitance avec des substrats de la glycoprotéine p, tels que la digoxine, sans signification significativedrogues. drogues interaction.

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

in vitro indiquent que les métabolites actifs M-2 et M-5 sont des substrats de la glycoprotéine P etBCRP. Les inhibiteurs et inducteurs de la BCRP et de la glycoprotéine P peuvent interférer avec l'exposition au M-2. et M-5. Le clinique.clinique signification. de ceux-ci résultats est inconnu.inconnu (voir également la section 5.2).

CAP isoforme sélective substrats

in vitro indiquent que le régorafénib est un inhibiteur compétitif des cytochromes CYP2C8 (valeur K_i de 0,6 micromolaire), CYP2C9 (valeur K_i de 4,7 micromolaire), CYP2B6 (valeur K_i de 5,2 micromolaire) à concentré lequel sont atteint. *imprimer vivre* à stable. stable état. état (culminer plasma. concentration.concentration de
8,1 micromolaire). Le pouvoir inhibiteur *in vitro* du CYP3A4 (valeur K_i de 11,1 micromolaires) etCYP2C19 (K_{je} valeur de 16,4 micromolaire) était moins.moins prononcé.

Une étude clinique sur substrat avec sonde a été réalisée pour évaluer l'effet de 14 jours d'administration de 160 mgrégorafénib sur le pharmacocinétique de sonde.probe substrats de CYP2C8 (rosiglitazone) CYP2C9 (S-warfarine), CAP 2C19 (oméprazole) et CYP3A4 (midazolam).

Les données pharmacocinétiques indiquent que le régorafénib peut être administré en concomitance avec des substrats de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 et CYP2C19 sans interaction médicamenteuse significative documentée (voiraussi paragraphe 4.4).

Antibiotiques

Le profil concentration-temps indique que le régorafénib et ses métabolites peuvent subir circulation entérohépatique (voir rubrique 5.2). Co-administration avec la néomycine, un médicament mal absorbé agent antimicrobien utilisé pour éradiquer la microflore gastro-intestinale (qui peut interférer avec la circulation entérohépatique du régorafénib) n'a eu aucun effet sur l'exposition au régorafénib, mais il y avait un diminution d'environ 80 % de l'exposition aux métabolites actifs M-2 et M-5, comme indiqué *dans in vitro* et *in vivo,* activité pharmacologique comparable à celle du régorafénib. La signification clinique de ceci néomycine interaction.interaction est inconnu, mais couture résultat.résultat imprimer un diminué efficacité de régorafénib. Pharmacocinétique interactions de autre antibiotiques avoir pas a été étudié.

Bile séquestrant le sel agents.agents

Le régorafénib, M-2 et M-5 sont susceptibles de subir une circulation entérohépatique (voir rubrique 5.2). Sel biliaire-les agents séquestrants tels que la cholestyramine et le cholestagel peuvent interagir avec le régorafénib en formantcomplexes insolubles qui peuvent avoir un impact sur l'absorption (ou la réabsorption), entraînant ainsi un potentiel diminution de l'exposition. La signification clinique de ces interactions potentielles est inconnue, mais elle pourrait résultat.résultat imprimer un diminution de l'efficacité de régorafénib.

4.6 La fertilité, grossesse.grossesse et lactation

Femmes de maternité Potentiel/Contraception imprimer mâles et les femelles
Femmes de maternité potentiel. doit beige informé que régorafénib couture cause. cause fœtal nuire. nuire.
Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent assurer une contraception efficace pendant le traitement eten haut grand 8 semaines après l'achèvement de thérapie.

Grossesse

Là sont Non données. données sur le utiliser de régorafénib imprimer enceinte. enceinte femmes.

Compte tenu de son mécanisme d'action, le régorafénib est soupçonné d'avoir des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré.pendant grossesse. Animal études avoir montré reproductif. reproductif toxicité. (voir section.section 5.3).

REGOFRA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue et après mûre réflexion.de le avantages pour le la mère et la risque pour le fœtus.

Allaitement maternel
Il est inconnu.inconnu si régorafénib ou c'est métabolites sont excrété imprimer humain du lait. du lait.
Chez le rat, le régorafénib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Il ne peut y avoir de risque pour l'enfant allaitéexclu. Régorafénib pourrait. pourrait nuire. nuire nourrisson croissance. et développement. (voir section.section 5.3).

Allaitement maternel doit beige cesser pendant traitement.traitement avec REGOFRA .

La fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de REGOFRA sur la fertilité humaine. Les résultats des études animales indiquent querégorafénib peut altérer mâle et la fertilité féminine (voir section.section 5.3).

4.7 Effets sur capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de REGOFRA sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Silles patients présentent des symptômes affectant leur capacité à se concentrer et à réagir pendant le traitement par REGOFRA, il est recommandé que ils exigible pas conduire. conduire ou utiliser machines jusqu'à le effet s'apaise.

4.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil.profil

Le profil de sécurité global de REGOFRA est basé sur les données de plus de 4 800 patients traités en clinique.essais comprenant des données de phase III contrôlées par placebo portant sur 636 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CRC), 132 patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et 374 patients atteints de tumeurs hépatocellulaires carcinome (HCC).

Le profil de sécurité du régorafénib dans ces études était cohérent avec les résultats de sécurité d'une étude de phase III Bétude menée auprès de 2872 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique dont la maladie avait progressé aprèstraitement.traitement avec des thérapies standards.

Les effets indésirables **les plus graves observés chez les patients recevant REGOFRA sont des lésions hépatiques graves,**hémorragie,

perforation gastro-intestinale et les infections.

Les effets indésirables **les plus fréquemment observés (≥ 30 %) chez les patients recevant REGOFRA sont la douleur,**réaction cutanée mains-pieds, asthénie/fatigue, diarrhée, diminution de l'appétit et de la prise alimentaire, hypertension et infection.

Tabulé liste.liste de négatif réactions.réactions

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques chez les patients traités par REGOFRA sont présentés dans Tableau 3. Ils sont classés selon la classe de systèmes d'organes et le terme MedDRA le plus approprié.est utilisé.utilisé décrire un certaines réactions et son synonymes et liés conditions. Les effets indésirables des médicaments sont regroupés selon leur fréquence. Les groupes de fréquences sont définis par le suivant convention: très commun. commun (≥1/10); commun. commun (≥1/100 grand <1/10); rare (≥1/1 000 à <1/100) ; rare (1/10 000 à <1/1 000) et indéterminé (ne peut être estimé à partir desdisponible disponible données).

Dans chacun. chacun fréquence.fréquence groupe, indésirable effets sont présenté imprimer commande. commande de décroissant gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables du médicament (EI) rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par REGOFRA

Système Cours d'orgue (MedDRA)	Très commun. commun	Commun	Peu cour antn	Rare	Pas connu. connu
Infections et infestations	Infection *				
Tumeurs bénin, malin et non spécifié (y compris kystes et polypes)				Kératoacane-Thomas/ Squameux cellule.cellule carcinome dele peau.peau	
Du sang et lymphatique système. système e trouble s. trouble s	Thrombo-cytopénie Anémie	Leucopénie		Thrombotique microangiopathy	

Système Cours d'orgue (MedDRA)	Très commun. commun	Commun	Peu cour antn	Rare	Pas connu. connu
Immunitaire systè me. systè me troubles. troubles			Hypersensibilité vitité réaction.réaction		
Endocrine trouble s. trouble s		Hypo-thyroïdie			
Métabolisme et l'alimentation troubles. troubles	Diminué l'appétit et nourriture.nourriture consommation.	Hypo-Kalémie Hypophos-phatémie Hypo-calcémie Hypo-natrémie Hypomag-nésémie			

		Hyperuricémie Déshydratation			
Nerveux système. système trouble s. troubles		Mal de tête Tremblement Périphérique neuropathie		Postérieur réversible encéphalopathique syndrome.syndrome (PRÉS)	
Cardiaque troubles. troubles			Myocardique infarctus Myocardique ischémie		
Vasculaire troubles. troubles	Hémorragie* Hypertension		Hypertendu crise		Anévrisme et artère dissection

Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles. troubles	Dysphonie				
Gastro-intestinal. intestinal troubles. troubles	Diarrhée Stomatite Vomissement Nausée Constipation	Goût Goût troubles. troubles Bouche sèche Gastro-œsopha- reflux de gel Gastro-entérite	Gastro-intestinal. intestinal perforation* Gastro-intestinal. intestinal fistule Pancréatite		
Hépatobiliaire troubles. troubles	Hyper-bilirubinémie Augmenter en transaminases		Foie sévère blessure. blessure (y compris hépatique échec)* #		

Système Cours d'orgue (MedDRA)	Très commun. commun	Commun	Peu cour antn	Rare	Pas connu. connu
La peau et sous-cutané tissu. tissu troubles. troubles	Main-pied peau.peau réaction ** Éruption cutanée	Alopécie Peau sèche Exfoliant éruption cutanée	Troubles des ongles Érythème multiforme	Stevens-Johnson syndrome.syndrome Toxique épidermique nécrolyse	
Musculo-squelette et connecté tissu. tissu troubles. troubles		Muscle spasmes			
Rénal et urinaire . urinaire troubles. troubles		Protéinurie			

Général troubles et administration site conditions.	Asthénie/ fatigue Douleur*** Fièvre Muqueuse inflammation				
Enquêtes	Poids perte. perte	Augmenter en amylase Augmenter en lipase Anormal Inter-national e.nationale normalisé rapport. rapport			

* mortel. fatal cas. cas avoir a été signalé

** palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome.syndrome imprimer MedDRA terminologie

***La plupart fréquemment signalé types. types de douleur. douleur (≥10%) sont abdominal douleur. douleur et retour retour douleur. douleur

selon les critères des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (DILI) de l'expert international DILI travaillantgroupe. groupe

description de sélectionné. négatif réactions.réactions

Dans la plupart des cas de lésions hépatiques graves, un dysfonctionnement hépatique est apparu au cours des 2 premiers mois de traitement,et était caractérisé par un schéma de lésion hépatocellulaire avec des élévations des transaminases> 20xULN, suivi d'une augmentation de la bilirubine. Dans les essais cliniques, une incidence plus élevée de lésions hépatiques graves entraînant la mort Le résultat a été observé chez les patients japonais (~ 1,5 %) traités par REGOFRA, par rapport aux patients non traités. Japonais patients. patients (<0,1%).

Dans les essais de phase III contrôlés par placebo, l'incidence globale des hémorragies était de 18,2 % chez les patients traités par REGOFRA et 9,5 % chez les patients recevant un placebo. La plupart des cas d'événements hémorragiques chez les patientstraités par REGOFRA étaient de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 15,2 %), notamment épistaxis (6,1 %). L'issue fatale chez les patients traités par REGOFRA était rare (0,7 %) et incluaitcérébral, respiratoire, gastro-intestinal et génito-urinaire événements.

Dans les essais de phase III contrôlés par placebo, des infections ont été plus souvent observées chez les patients traités par REGOFRA, par rapport aux patients recevant un placebo (tous grades confondus : 31,6 % contre 17,2 %). La plupart des infections dans les patients traités par REGOFRA étaient de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 23,0 %) et comprenaienturinaire. urinaire tract. tract infections.infections (5,7%), rhinopharyngite (4,0%), mucocutané et systémique. systémique fongique infections.infections (3,3%) ainsi que la pneumonie (2,6%). Les conséquences fatales associées à l'infection ont été observées davantagesouvent chez les patients traités par REGOFRA (1,0 %), par rapport aux patients recevant un placebo (0,3 %), et étaient principalement des événements respiratoires.

Dans les essais de phase III contrôlés par placebo, l'incidence globale des

réactions cutanées mains-pieds était plus élevée chez les patientspatients traités par REGOFRA, par rapport aux patients recevant un placebo (tous grades confondus : 51,4 % contre 6,5 % CRC, 66,7% contre. 15,2% GIST et 51,6% contre 7,3% HCC). La plupart des cas de réaction cutanée mains-pieds Les patients traités par REGOFRA sont apparus au cours du premier cycle de traitement et étaient légers à modérés.gravité (grades 1 et 2 : 34,3 % %, CRC, 44,7 %, GIST et 39,3 %, HCC). L'incidence du grade 3 la réaction cutanée main-pied était de 17,1 % (CRC), 22,0 % (GIST) et 12,3 % (HCC). L'incidence globale de La réaction cutanée mains-pieds (74,8 %, CRC, 88,2 %, GIST et 67,1 %, CHC) était plus élevée chez les patients traités par REGOFRA. Patients asiatiques, par rapport aux autres ethnies. L'incidence des réactions cutanées main-pied de grade 3 chez Asiatiques était 20,5% (CRC), 23,5% (GIST) et 13,5% (CHC) (voir sections 4.2 et 4.4).

Dans les essais de phase III contrôlés par placebo, l'incidence globale de l'hypertension était plus élevée chez les patients traités par REGOFRA, par rapport aux patients recevant un placebo (29,6 % contre 7,5 % CCR, 60,6 % contre 25,8 %GIST et 31,0 % contre. 6,2% CHC). La plupart des cas d'hypertension chez les patients traités par REGOFRA sont apparus au cours du premier cycle de traitement et étaient de gravité légère à modérée (grades 1 et 2 : 20,9%, CRC, 31,8%, GIST et 15,8% HCC). L'incidence de l'hypertension de grade 3 était de 8,7 % (CRC), 28,0 % (GIST) et 15,2 % (HCC). Un cas d'hypertension de grade 4 a été signalé dans le GISTprocès. procès.

Dans les essais de phase III contrôlés par placebo, l'incidence globale de la protéinurie apparue sous traitement était de9,1 % chez les patients traités par REGOFRA, contre 1,9 % chez les patients recevant le placebo. Parmi ceux-ci événements, 35,6 % dans le bras REGOFRA et 54,5 % dans le bras placebo ont été rapportés comme non récupéré/non résolu.
Dans tous les essais cliniques, les événements liés aux troubles cardiaques

(tous grades confondus) ont été plus fréquents (13,7 % contre 6,5 %). rapportés chez les patients traités par REGOFRA âgés de 75 ans ou plus (N = 410), par rapport aux patients traités par REGOFRA. patients. patients ci-dessous 75 ans (N=4108).

Laboratoire kiểm TRA irrégularités

Les anomalies biologiques apparues pendant le traitement et observées dans les essais de phase III contrôlés par placebo sontmontré imprimer le tableau 4 et Tableau 4a (voir aussi paragraphe 4.4).

Tableau 4 : Depuis le traitement laboratoire kiểm TRA irrégularités signalé imprimer contrôlé par placebo phase.phase III les essais. les essais imprimer patients. patients avec métaboliser CRC (CORRECT), GIST (GRID) et HCC (RESSOURCE)

	CRCm (CORRECT)				ESSENTIEL (GRILLE)				CHC (RESSOURCE)			
Laboratoire Paramètres (imprimer % de échantillons examiné)	REGORA plus BSC (n= 500)	Placebo plus BSC (n=253)	REGORA plus BSC (n= 500)	Placebo plus BSC (n=253)	REGORA plus BSC (n= 132)	Placebo plus BSC (n= 66)	REGORA plus BSC (n=132)	Placebo plus BSC (n= 66)	REGORA plus BSC (n= 374)	Placebo plus BSC (n = 193)	REGORA plus BSC (n= 374)	Placebo plus BSC (n = 193)
	Grade un				**Grade b**				**Grade b**			
	Tous Notes %		**Grade 3/4 %**		**Tous Notes %**		**Grade 3/4 %**		**Tous Notes %**		**Grade 3/4 %**	
Sang et lymphatique système. système troubles. troubles												
Hémoglobine diminué	78,5	66,3	5.3	2.8	75,0	72,7	3.0	1,5	72,5	71.3	6.0	4.8
Thrombocytopénie	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	17.6	3.0	67,8	58,5	17.4	11.7
Métabolisme et nutrition.alimentation troubles. troubles												
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
Hépatobiliaire troubles. troubles												
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
Augmenté AST	65,0	45,6	5.9	5.2	58.3	47,0	3.8	3.0	92,7	84,3	17.8	19.9
Augmenté ALT	45.2	29,8	5.5	3.2	39.4	39.4	4.6	1,5	70,4	58,6	6.2	4.7
Rénal et urinaire troubles. troubles 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
Enquêtes												
Augmenté RIN*	23,7	16.6	4.2	1.6	9.3	12,5	1.6	4.7	44.4	35.4	0,7	2.1
Augmenté Lipase	46,0	18.7	11.4	4.4	14.4	4.6	0,8	0	40,5	27,0	14.2	8.7
Augmenté Amylase	25,5	16.7	2.6	2.4	-	-	-	-	23,0	19,0	2.8	2.7

[un] Commun Terminologie Critères pour Négatif Événements (CTCAE), Version 3.0

[b] Commun Terminologie Critères pour Négatif Événements (CTCAE), Version 4.0

* Quotient international

normaliséBSC = Meilleur

Soutien Se soucier

Par rapport à l'essai mondial de phase III sur le CCR (CORRECT) avec une population majoritairement (~ 80 %) de race blanche patients recrutés, une incidence plus élevée d'augmentation des enzymes hépatiques a été observée chez les patients traités par REGOFRA. patients de l'essai asiatique de phase III sur le CCR (CONCUR) avec une prédominance (> 90 %) de patients d'Asie de l'Estinscrit.

Tableau 4a : Anomalies des tests des enzymes hépatiques apparues pendant le traitement et rapportées chez des patients contrôlés par placebo.phase.phase III procès. procès en asiatique patients. patients avec migration CRC (D'ACCORD)

Paramètres de laboratoire, (imprimer % des échantillons examiné)	REGOFRA plus BSC § (N=136)			Placebo plus BSC § (N=68)		
	Tous Notes *	Grade 3*	Grade 4*	Tous Notes *	Grade 3*	Grade 4*
Bilirubine augmenté. augmenté	66,7	7.4	4.4	32,8	4.5	0,0
AST augmenté. augmenté	69,6	10.4	0,7	47,8	3.0	0,0
ALT augmenté. augmenté	54.1	8.9	0,0	29,9	1,5	0,0

§ Meilleur Soutien Se soucier

* Commun Terminologie Critères pour Négatif Événements (CTCAE), Version 4.0

Dans les essais de phase III contrôlés par placebo, les tests sur la thyréostimuline (TSH) ont montré > LSN à l'inclusion chez 34,6 % des patients traités par REGOFRA et chez 17,2 % des patients recevant le placebo.Une TSH post-inclusion > 4 fois la LSN a été rapportée chez 6,5 % des patients traités par REGOFRA et chez 1,3 % des patients traités par

REGOFRA. des patients recevant un placebo. Concentration de triiodothyronine libre (FT3) après la valeur de base inférieurelimite de la normale (<LLN) a été rapportée chez 29,2 % des patients traités par REGOFRA et chez 20,4 % des patients recevant un placebo. La concentration de thyroxine libre (FT4) après le départ <LLN a été rapportée dans 8,1 % des patients traités par REGOFRA et 5,6 % des patients recevant le placebo. Globalement environ4,6 % des patients traités par REGOFRA ont développé une hypothyroïdie nécessitant un remplacement hormonal traitement.

Rapports de soupçonné négatif réactions.réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Ilpermet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé Les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. répertorié à l'Annexe V .

4.9 Surdosage

La dose la plus élevée de REGOFRA étudiée et analysée était de 220 mg par jour. Le plus fréquemment observéLes effets indésirables du médicament à cette dose étaient des événements dermatologiques, une dysphonie, une diarrhée, des troubles des muqueuses. inflammation, sec. sec bouche, diminution de l'appétit, hypertension et la fatigue.

Là c'est non spécifique. spécifique antidote pour REGOFRA surdosage. Imprimer le événement. événement de soupçonné surdosage, REGOFRA doit être arrêté immédiatement, avec les meilleurs soins de soutien initiés par un professionnel de la santé, etle le patient devrait beige observé jusqu'à stabilisation clinique.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Pharmacothérapie groupe: Antinéoplasique agents, la protéine kinase inhibiteur; ATC Code: L01EX05

Mécanisme de action.action et pharmacodynamique effets

Le régorafénib est un agent oral de désactivation des tumeurs qui bloque puissamment plusieurs protéines kinases, dont les kinases impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, -2, -3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET,RAF-1, BRAF, BRAF ^{V600E}), métastases (VEGFR3, PDGFR, FGFR) et immunité tumorale (CSF1R). En particulier, le régorafénib inhibe le KIT muté, un facteur oncogène majeur dans les troubles stromaux gastro-intestinaux. tumeurs, et donc la prolifération des cellules tumorales. Dans les études précliniques, le régorafénib a démontre une puissante activité antitumorale dans un large spectre de modèles de tumeurs, notamment colorectales, gastro-intestinal stromal et hépatocellulaire tumeur des modèles lequel est probable. probable médiatisé par c'est
effets anti-angiogéniques et anti-prolifératifs. De plus, le régorafénib a réduit les taux de tumeurs macrophages associés et a montré des effets anti-métastatiques *in vivo* . Principaux métabolites humains (M-2et M-5) vitrine similaire. similaire efficacités, par rapport grand régorafénib imprimer *imprimer vitro* et *imprimer vivre* des modèles.

Clinique efficacité et sécurité

Métastatique colorectal cancer.cancer (CRC)

L'efficacité clinique et la sécurité de REGOFRA ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale multicentrique, étude de phase III randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (CORRECT) chez des patients

présentant une métabolisationcolorectal cancer.cancer qui a progrès après échec de standard thérapie.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les critères d'évaluation secondaires étaient sans progressionSurvie (PFS), Objectif Tumeur Réponse Taux (ORR) et Maladie Contrôle Taux (DCR).

Au total, 760 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir 160 mg de régorafénib (4 comprimés de REGOFRA chacun). contenant 40 mg de régorafénib) par voie orale une fois par jour (N = 505) plus les meilleurs soins de soutien (BSC ou correspondantPlacebo (N = 255) plus BSC pendant 3 semaines de traitement suivi d'une semaine d'arrêt de traitement. La moyenne quotidienne régorafénib dose.dose reçu était 147 mg.

Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à une toxicité inacceptable. Un intérim planifié à l'avanceune analyse d'efficacité a été réalisée lorsque 432 décès étaient survenus. L'étude a été levée en aveugle plus tard ce planifié.prévu intérimaire.intérimaire analyse analyse de Système d'exploitation avait franchi le pré-spécifié efficacité frontière.

Sur les 760 patients randomisés, l'âge médian était de 61 ans, 61 % étaient des hommes, 78 % étaient de race blanche, et tous les patients avaient un statut de performance ECOG de base (PS de 0 ou 1. Une PS ≥2 a été rapportée au cours Traitement au REGOFRA chez 11,4% des patients. La durée médiane du traitement et la dose quotidienne, ainsi que la le taux de modification et de réduction de dose était similaire à celui observé chez les patients présentant un PS ≥ 2 recevant un placebo (8,3 %). La majorité des patients avec PS ≥2 ont arrêté le traitement pour une maladie progressive. Le siège principal de la maladie était le côlon (65 %), le rectum (29 %) ou les deux (6 %). UN KRAS la

mutation était signalé imprimer 57% de patients. patients à l'étude entrée.

La plupart des patients (52 %) ont déjà reçu 3 lignes de traitement ou moins pour une maladie métastatique. Thérapiesincluait un traitement par chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement anti-VEGF et, si le patiente. patiente était KRAS sauvage type, une thérapie anti-EGFR.

L'ajout de REGOFRA au BSC entraîne une survie significativement plus longue, par rapport au placebo plus BSC avec une valeur ap de 0,005178 à partir du test de log-rank stratifié, un rapport de risque 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 était significativement plus longtemps chez les patients recevant REGOFRA plus BSC (rapport de risque : 0,494, p < 0,000001, voir Tableau 5). Le taux de réponse (réponse complète ou réponse partielle) était de 1% et 0,4% pour REGOFRA etpatients traités par placebo, respectivement (p = 0,188432, unilatéral). La DCR (réponse complète ou partielle) ou maladie stable) était significativement plus élevée chez les patients traités par REGOFRA (41,0 % contre 14,9 %,p<0,000001, 1 face).

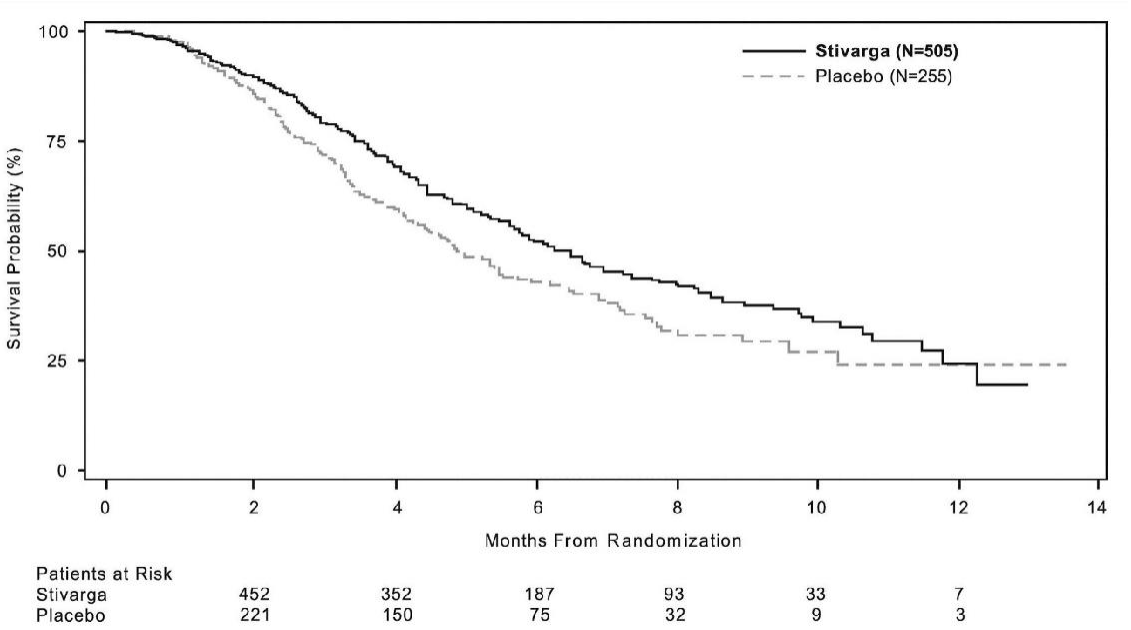
Tableau 5 : Efficacité résultats. depuis le CORRECT étudier.étudier

Efficacité paramètre.paramètre	Taux de dangerosité* (95 % CI)	Valeur P (unilatéral)	Médian (95 % CI)	
			REGOFRA plus BSC § (N=505)	Placebo plus BSC § (N=255)
Système d'exploitation	0,774 (0,636, 0,942)	0,005178	6,4 mois (5.9, 7.3)	5,0 mois (4.4, 5.8)
SFP**	0,494 (0,419, 0,582)	<0,000001	1.9 mois mois (1.9, 2.1)	1.7 mois mois (1,7, 1.7)

§BSC Soutien Se soucier

* danger rapport. rapport < d'abord faveurs REGOFRA

** basé.basé sur les enquêteurs évaluation.évaluation de tumeur réponse.réponse



Chiffre d'abord: Kaplan-Meier courbe.courbe de Système d'exploitation

Analyses de sous-groupes pour la SG et la SSP en fonction de l'âge (<65 ; ≥65), du sexe, de l'ECOG PS, du site principal de maladie, délai écoulé depuis le premier diagnostic de maladie métastatique, traitement anticancéreux antérieur, lignes de traitement antérieurespour la maladie métastatique, et le statut de mutation KRAS a montré un effet thérapeutique favorisant le régorafénib régime. régime au dessus de régime placebo.

Les résultats de l'analyse des sous-groupes en fonction du statut mutationnel historique de KRAS ont montré un effet du traitement sur la SG chez en faveur du régorafénib par rapport au placebo chez les patients atteints de tumeurs KRAS de type sauvage alors qu'un un effet plus faible a été rapporté chez les patients atteints de tumeurs mutantes KRAS ; l'effet du traitement pour la SSP un effet favorable au régorafénib a été observé quel que soit le statut mutationnel de KRAS. Le rapport de risque (IC à 95 %) La SG était de 0,653

(0,476 à 0,895) pour les patients atteints de tumeurs KRAS de type sauvage et de 0,867 (0,670 à 0,670 à 0,895). 1,123) pour les patients atteints de tumeurs mutantes KRAS, sans preuve d'hétérogénéité de l'effet du traitement (test d'interaction non significative). Le rapport de risque (IC à 95 %) de la SSP était de 0,475 (0,362 à 0,623) pour patients atteints de tumeurs KRAS de type sauvage et 0,525 (0,425 à 0,649) pour les patients présentant un mutant KRAS tumeurs.

Une deuxième étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (CONCUR) a évalué l'efficacité et la sécurité de REGOFRA chez 204 patients asiatiques prétraités (> 90 % Asiatique de l'Est) atteint d'un cancer colorectal métastatique qui a progressé après l'échec du traitement par la fluoropyrimidine-basé.basé chimiothérapie. Seulement 59,5 % de patients. patients inscrit imprimer le D'ACCORD étudier.étudier étaient aussi précédemment traités avec des agents ciblés sur le VEGF ou l'EGFR. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la SG. L'addition deREGOFRA en association avec BSC entraîne une survie significativement plus longue, par rapport au placebo plus BSC avec un rapport de risque de 0,550 (p = 0,000159 test de log-rank stratifié) et une SG médiane de 8,8 mois vs. 6.3 mois [IC à 95 % 0,395, 0,765]. La SSP était également significativement plus longue chez les patients recevant REGOFRA plus BSC (rapport de risque : 0,311, p<0,000001), SSP médiane de 3,2 mois avec REGOFRA vs. 1,7 mois avec placebo. Le profil d'innocuité de REGOFRA plus BSC dans l'étude CONCUR était cohérent avec l'innocuitéprofil.profil observé dans le Etude CORRECTE.

Gastro-intestinal stromal tumeurs (ESSENTIEL)

L'efficacité clinique et la sécurité de REGOFRA ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale multicentrique, étude de phase III (GRID) randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo chez des patients

atteints de troubles gastro-intestinauxstromal tumeurs (ESSENTIEL) précédemment traité avec 2 tyrosine kinase inhibiteurs. (imatinib et sunitinib).

L'analyse du critère principal de jugement d'efficacité Survie sans progression (SSP) a été réalisée après144 événements PFS (évaluation centrale en aveugle). Les critères d'évaluation secondaires incluent le temps de progression (TTP) et dans l'ensemble Survie (OS (intérimaire analyse) étaient aussi évalué.

Au total, 199 patients atteints de GIST ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit 160 mg de régorafénib plus Best Soins de soutien (BSC) (N = 133) par voie orale une fois par jour ou placebo correspondant plus BSC (N = 66) pendant 3 semainessur thérapie suivi. suivi par d'abord semaine désactivé thérapie. Le signifier quotidiennement. quotidiennement régorafénib dose.dose reçu était 140 mg.

Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à une toxicité inacceptable. Les patients recevant Le placebo ayant présenté une progression de la maladie s'est vu proposer du régorafénib en ouvert (option croisée).Patients recevant du régorafénib ayant présenté une progression de la maladie et pour lesquels dans le cadre de l'étude de l'investigateurSelon l'opinion, le traitement par régorafénib apportait un bénéfice clinique, se sont vu offrir la possibilité de le truc régorafénib en ouvert.

Sur les 199 patients randomisés, l'âge moyen était de 58 ans, 64 % étaient des hommes, 68 % étaient de race blanche, et tous les patients avaient un statut de performance ECOG de base (PS de 0 ou 1. Le temps médian global depuisla plupart.la plupart progression récente ou rechute à la randomisation était 6 semaines. semaines.

Le régorafénib plus BSC entraîne une SSP significativement plus longue, par rapport au placebo plus BSC avec une rapport de risque 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 % patients traités par régorafénib, par rapport aux patients traités par placebo (voir Tableau 6, Figure 2). L'augmentation imprimer PSF était cohérent. cohérent indépendant de âge, sexe, géographique région, avant lignes.lignes de traitement, ECOG PS.

Le TTP était significativement plus long chez les patients recevant du régorafénib plus BSC que chez les patients recevant Placebo plus BSC avec un risque relatif de 0,248 [IC à 95 % 0,170, 0,364] et un TTP médian de 5,4 mois avec. 0,9 mois (p<0,000001) (voir Tableau 6).

Le HR pour la SG était de 0,772 (IC à 95 %, 0,423, 1,408 ; p = 0,199 ; SG médiane non atteinte dans aucun des deux bras) ;85 % des patients initialement randomisés dans le groupe placebo ont reçu un traitement post-progression avec régorafénib (voir Tableau 6, chiffre 3).

Tableau 6 : Efficacité résultats. depuis le GRILLE étudier.étudier

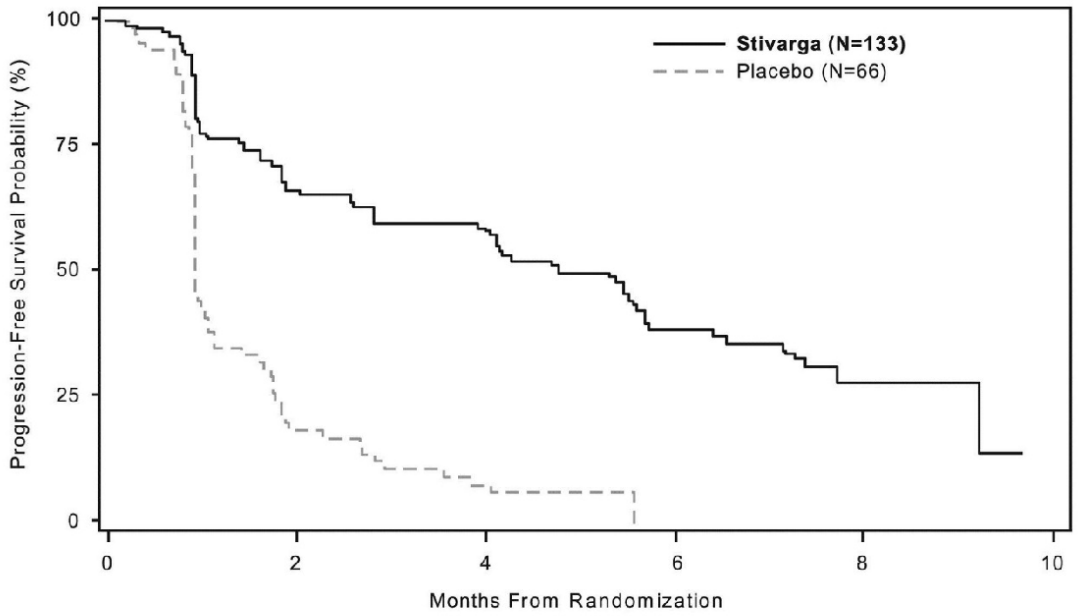
Efficacité paramètre.paramètre	**Taux de dangerosité* (95 % CI)**	**Valeur P (unilatéral)**	**Médian (95 % CI)**	
			REGOFRA plusBSC§ - (N=133)	**Placebo plusBSC§ - (N=66)**
PSF	0,268 (0,185, 0,388)	<0,000001	4.8 mois mois (4.0, 5.7)	0,9 mois mois (0,9, 1.1)
TTP	0,248 (0,170,0,364)	<0,000001	5,4 mois (4.1, 5.7)	0,9 mois mois(0,9, 1.1)
Système d'exploitation	0,772 (0,423, 1 408)	0,199	N**	N**

§ Meilleur Soins de soutien

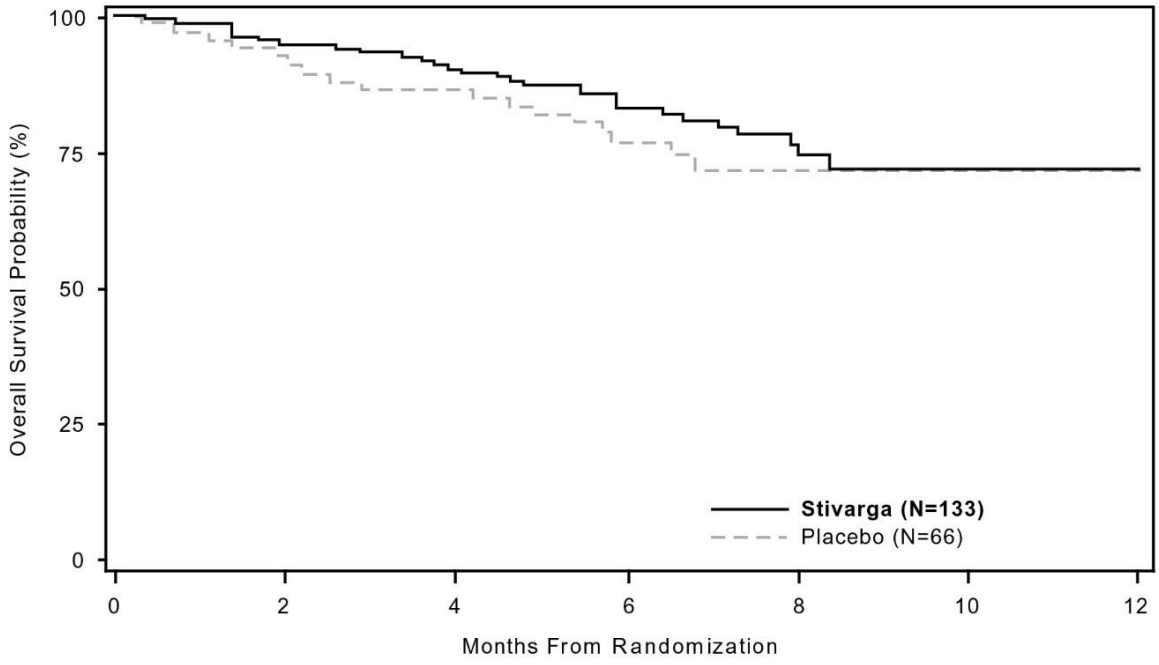
* danger rapport. rapport < d'abord faveurs REGOFRA

** NR : pas atteint

Chiffre 2 : Kaplan-Meier courbes. de PSF



Patients at Risk					
Stivarga	82	72	27	9	
Placebo	12	5	0	0	



Patients at Risk						
Stivarga	126	119	94	39	10	1
Placebo	61	57	41	16	3	1

Chiffre 3 : Kaplan-Meier courbes. de Système d'exploitation

De plus, 56 patients sous placebo plus BSC ont reçu REGOFRA en ouvert après un traitement croisé Progression de la maladie et un total de 41 patients REGOFRA plus BSC ont continué le traitement par REGOFRA après maladie progression. Le médiane. médiane secondaire.secondaire PSF (comme mesuré par le les enquêteurs évaluation) étaient
5.0 et 4.5 mois, respectivement.

Hépatocellulaire carcinome (CHC)

L'efficacité clinique et la sécurité de REGOFRA ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale multicentrique,étude de phase III randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (RESORCE) chez des patients atteints de hépatocellulaire carcinome qui avoir a été préalablement traité avec sorafénib.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les critères d'évaluation secondaires étaient sans progressionSurvie (PFS), délai de progression (TTP), taux de réponse objective à la tumeur (ORR) et maladie Contrôle Taux (DCR).

Au total, 573 patients atteints de CHC ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit 160 mg de régorafénib par voie orale une fois quotidiennement (n = 379) plus les meilleurs soins de soutien (BSC) ou un placebo correspondant (n = 194) plus les BSC pendant 3 semainesthérapie suivi. suivi par d'abord semaine désactivé thérapie. Le signifier quotidiennement. quotidiennement régorafénib dose.dose reçu était 144 mg. Les patients étaient éligibles pour participer à l'étude s'ils présentaient une progression radiologique de leur maladie. pendant le traitement par sorafénib et s'ils avaient un statut de fonction hépatique de classe A de Child-Pugh. Patients qui ont arrêté définitivement le traitement par le sorafénib en raison d'une toxicité liée au sorafénib ou qui ont moins bien toléréplus de 400 mg de

sorafénib une fois par jour avant le retrait ont été exclus de l'étude. Randomisation a été réalisée dans les 10 semaines suivant le dernier traitement par sorafénib. Les patients ont continué le traitement avecREGOFRA jusqu'à ce que la maladie clinique ou radiologique progresse ou soit inacceptable. Cependant, les patients pourrait. pourrait le truc REGOFRA thérapie passé progression au discrétion. discrétion de le enquêteur.

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient comparables entre les études REGOFRA ettraité par placebo groupes.groupes et sont montré ci-dessous pour tous 573 randomisé les patients:

- Médian âge: 63 années années
- Mâle: 88%
- Caucasien: 36%, Asiatique: 41%
- ECOG Performance Statut (PS) de 0 : 66% ou ECOGPS de d'abord: 34%
- Enfant-Pugh UN: 98%, Enfant-Pugh B : 2%
- L'étiologie comprenait l'hépatite B (38 %), l'hépatite C (21 %) et l'hépatite stéatolique non alcoolique.(NASH, 7%)
- Absence de les deux. les deux macroscopique vasculaire. vasculaire invasion et extra-hépatique tumeur propagé: 19%
- Barcelone Clinique Foie Cancer (BCLC) scène.étape B : 13 % ; BCLC scène.étape C : quatre-vingt sept%
- Loco-régional transartérielle embolisation ou chimioinfusion procédures: soixante-et-un%
- Radiothérapie avant grand régorafénib traitement: 15%
- Médian durée.durée de sorafénib traitement: 7.8 mois mois

L'ajout de REGOFRA au BSC entraîne une amélioration significative de la SG par rapport àPlacebo plus BSC avec un rapport de risque de 0,624 [IC à 95 % 0,498, 0,782], p = 0,000017 log-rank stratifié kiểm TRA, et un médiane. médiane Système d'exploitation de 10.6 mois mois avec. 7,8 mois (voir Tableau 7 et le chiffre 4).

Tableau 7: Efficacité résultats. depuis le RESSOURCE étudier.étudier

Efficacité paramètre.paramètre	Taux de dangerosité *(95 % CI)	Valeur P (unilatéral)	Médian (95 % CI)	
			REGOFRA plus BSC [§] (N = 379)	Placebo plus BSC [§] (N=194)
Système d'exploitation	0,624 (0,498,0,782)	0,000017	10,6 mois (9.1, 12.1)	7,8 mois (6.3, 8.8)
SFP**	0,453 (0,369, 0,555)	<0,000001	3.1 mois mois (2.8, 4.2)	1,5 mois mois (1.4, 1.6)
TTP**	0,439 (0,355,0,542)	<0,000001	3,2 mois (2.9, 4.2)	1,5 mois (1.4, 1.6)
			Pourcentages	
ORR**#	N / A	0,003650	11%	4%
RCD **#	N / A	<0,000001	65%	36%

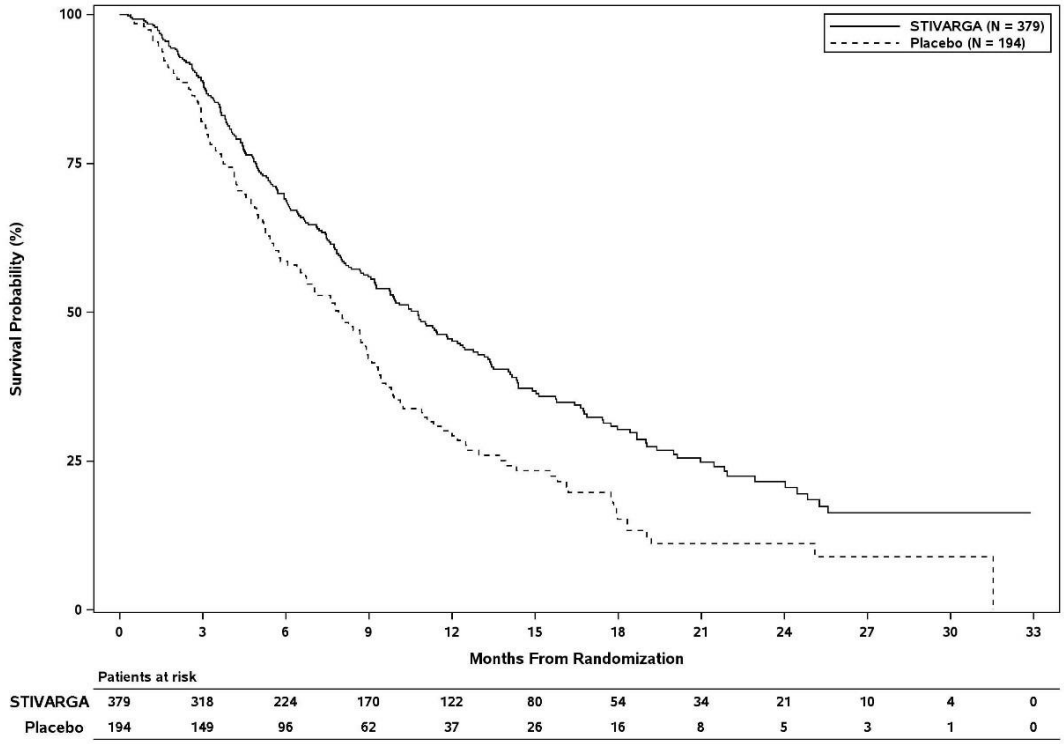
[§] Meilleur Soutien Se soucier

* Danger rapport. rapport < d'abord faveurs REGOFRA

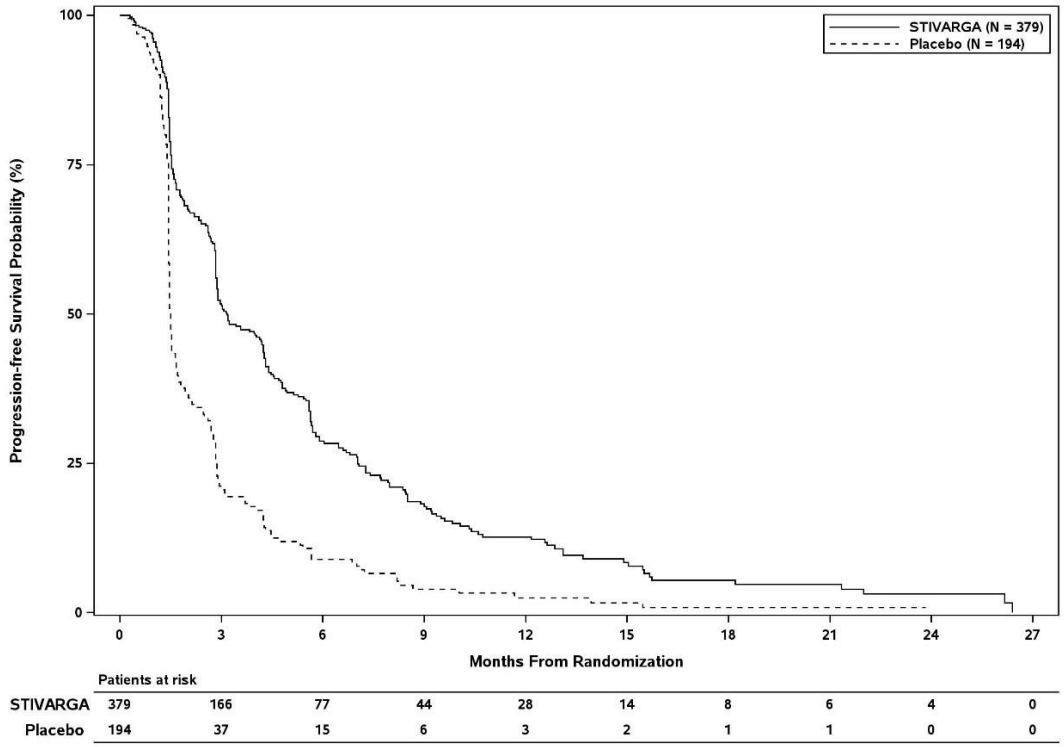
** basé sur les enquêteurs évaluation.évaluation de tumeur réponse.réponse par modifié. modifié RECISTER

Taux de réponse (réponse complète ou partielle), DCR (réponse complète, réponse partielle etstable.stable maladie maintenu pendant 6 semaines)

Chiffre 4 : Kaplan-Meier courbe.courbe de Système d'exploitation



Chiffre 5 : Kaplan-Meier courbe.courbe de PSF (mRECIST)



Pédiatrique population.population

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec REGOFRA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'adénocarcinome du côlon et rectum (voir article 4.2 pour information en pédiatrie utiliser).
L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études avecREGOFRA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs malignes solides tumeurs (voir article 4.2 pour information sur pédiatrique utiliser).
L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec REGOFRA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (voir section.section 4.2 pour information en pédiatrie utiliser).

5.2 Pharmacocinétique propriétés. propriétés

Absorption

Le régorafénib atteint des taux plasmatiques maximaux moyens d'environ 2,5 mg/l environ 3 à 4 heures après une administration orale unique.dose de 160 mg administrée sous forme de 4 comprimés contenant chacun 40 mg. Après des doses uniques de 60 mg ou 100 mg, la biodisponibilité relative moyenne des comprimés par rapport à une solution buvable était de 69% et 83%, respectivement.

Les concentrations de régorafénib et de ses principaux métabolites pharmacologiquement actifs (M-2 et M-5)étaient plus élevés lorsqu'ils étaient administrés après un petit-déjeuner faible en gras (léger), par rapport à un petit-déjeuner riche en graisses ou à un petit-déjeuner conditions de jeûne. L'exposition au régorafénib a été augmentée de 48 % lorsqu'il est administré avec un un petit-déjeuner riche en graisses, et 36 % lorsqu'il est administré

avec un petit-déjeuner faible en gras, par rapport au jeûne. Le l'exposition aux métabolites M-2 (N-oxyde) et M-5 (N-oxyde et N-desméthyl) est plus élevée lorsque le régorafénib est administré avec un petit-déjeuner faible en gras, par rapport au régime à jeun et plus faible lorsqu'il est administré avec un repas riche en graisses, par rapport à la condition de jeûne.

Distribution

Profils de concentration plasmatique en fonction du temps pour le régorafénib ainsi que pour les principaux métabolites circulants montré plusieurs pics au cours de l'intervalle posologique de 24 heures, qui sont attribués à des troubles entérohépatiques. circulation. La liaison protéique *in vitro* du régorafénib aux protéines plasmatiques humaines est élevée (99,5 %). *In vitro* La liaison aux protéines de M-2 et M-5 est supérieure (99,8 % et 99,95 %, respectivement) à celle du régorafénib.Métabolites M-2 et M-5 sont faible.faible substrats de P-gp. Métabolite M-5 est un faible.faible Substrat BCRP.

Biotransformation

Le régorafénib est métabolisé principalement dans le foie par métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4, comme ainsi que par glucuronidation médiée par l'UGT1A9. Deux métabolites majeurs et six mineurs de le régorafénib a été identifié dans le plasma. Les principaux métabolites circulants du régorafénib chez l'hommele plasma sont M-2 (N-oxyde) et M-5 (N-oxyde et N-desméthyl), qui sont pharmacologiquement actifs et ont des concentrations similaires à celles du régorafénib à l'état d'équilibre. M-2 est ensuite métabolisé par oxydationmétabolisme médiatisé par CYP3A4, aussi comme par glucuronidation médiatisé par UGT1A9.

Les métabolites peuvent être réduits ou hydrolysés dans le tractus gastro-intestinal par la flore microbienne, permettantréabsorption de le non

conjugué actif substance. substance et métabolites (entéro-hépatique circulation).

Élimination

Après administration orale, demi-vie d'élimination moyenne du régorafénib et de son métabolite M-2 chezle plasma varie de 20 à 30 heures dans différentes études. Le sens élimine la demi-vie pour le métabolisme M-5 est environ 60 heures (gamme depuis 40 gros 100 heures).

Environ 90 % de la dose radioactive a été récupérée dans les 12 jours suivant l'administration, avec environ 71 % de la dose est excrétée dans les selles (47 % sous forme de composé parent, 24 % sous forme de métabolites), et environ 19 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de glucuronides. L'excrétion urinaire des glucuronides a diminué en dessousdix% sous état stable conditions. Parents composé. composé trouvé. trouvé imprimer fèces pourrait. pourrait beige dérivé depuis intestinal. Intestinal dégradation des glucuronides ou réduction du métabolite M-2 (N-oxyde), ainsi que non absorbésrégorafénib.

Le M-5 peut être réduit en M-4 dans le tractus gastro-intestinal par la flore microbienne, permettant ainsi la réabsorption deM-4 (entéro-hépatique circulation). M-5 est enfin excrété via M-4 comme M-6 (carboxylique acide) imprimer fèces.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique au régorafénib à l'état d'équilibre augmente proportionnellement la dose jusqu'à 60 mg et moins. que proportionnellement à des doses supérieures à 60 mg. L'accumulation de régorafénib à l'état d'équilibre entraîneune augmentation d'environ 2 fois des concentrations plasmatiques, ce qui est cohérent avec la demi-vie d'élimination etfréquence de dosage. À état d'équilibre, régorafénib atteint signifier pic plasmatique les niveaux d'environ 3.9 mg/L (8,1 micromolaires) après administration orale de

160 mg de régorafénib et le rapport pic/creux de la moyenneplasma. concentré est moins.moins charbon 2.
Les deux métabolites, M-2 et M-5, présentent une accumulation non linéaire, qui pourrait être causée par des entéro- recyclage hépatique ou saturation de la voie UGT1A9. Alors que les concentrations plasmatiques de M-2 etLes M-5 après une dose unique de régorafénib sont bien inférieurs à ceux du composé parent, à l'état d'équilibre plasma. concentré de M-2 et M-5 sont comparable à ceux du régorafénib.

Hépatique déficience

L'exposition au régorafénib et à ses métabolites M-2 et M-5 est comparable chez les patients atteints dehépatique déficience (Enfant-Pugh A) et patients. patients avec des normales hépatique fonction.
Des données limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) indiquent une exposition similaire, par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale après une dose unique de 100 mg de régorafénib. Il y aaucune donnée pour les patients présentant une insuffisance hépatique Child-Pugh C (sévère). Le régorafénib est principalement éliminé via le foie et l'exposition pourrait être augmenté dans ce population de patients.

Rénal déficience

Les données cliniques disponibles et la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie indiquent un état d'équilibre similaire exposition au régorafénib et à ses métabolites M-2 et M-5 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. déficience, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévèrepar rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition au régorafénib était similaire tandis que l'exposition au M-2 et M-5 ont diminué d'environ 30 % en régime permanent, ce qui n'est pas

pris en compte. concernant pertinent.
La pharmacocinétique du régorafénib n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.Cependant, la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie ne prédit aucun changement pertinent dans exposition.exposition dans ces patients.

Âgé
Âge a fait pas affecter le régorafénib pharmacocinétique sur le étudié. étudié âge.âge plage. (29 – 85 années).

Genre
Le pharmacocinétique de régorafénib est pas influencer par genre.

Ethnique différences
L'exposition au régorafénib dans diverses populations asiatiques (chinoises, japonaises, coréennes) se situe dans les limitesPareil pareil plage. comme vu chez les Caucasiens.

Cardiaque électrophysiologie/QT prolongement
Aucun effet d'allongement de l'intervalle QTc n'a été observé après l'administration de 160 mg de régorafénib à l'état d'équilibre.un étude QT dédiée imprimer mâle et femme. des patients atteints du cancer.

5.3 Préclinique sécurité données. données

Systémique toxicité.
Après administration répétée à des souris, des rats et des chiens, des effets indésirables ont été observés dans un certain nombre d'organes, Principalement dans les reins, le foie, le tube digestif, la glande thyroïde, le système lympho-/hématopoïétique, système endocrinien, système

reproducteur et peau. Une incidence légèrement accrue d'épaississement du des valvules auriculo-ventriculaires du cœur ont été observées au cours de l'étude de toxicité à doses répétées de 26 semaines chez le rat. Ce peut être dû à l'accélération d'un processus physiologique lié à l'âge. Ces effets se sont produits au niveau systémiqueexpositions imprimer le plage. de ou ci-dessous le anticipé.anticipé humain exposition.exposition (basé sur AUC comparaison). Les altérations des dents et des os et les effets indésirables sur le système reproducteur étaient plus prononcés chezles animaux jeunes et en croissance ainsi que chez les rats juvéniles et indique un risque potentiel pour les enfants et adolescents.

Reproducteur et du développement toxicité.

Aucune étude spécifique sur la fertilité n'a été réalisée. Cependant, le potentiel du régorafénib à inquiéterLes effets sur la reproduction mâle et femelle doivent être pris en compte en fonction des changements morphologiques du testicules, ovaires et utérus observés après administration répétée chez des rats et des chiens à des expositions inférieures à la exposition humaine prévue (basée sur la comparaison de l'ASC). Les changements observés n'ont été que partiellement réversible.

Un effet du régorafénib sur le développement intra-utérin a été mis en évidence chez le lapin à des expositions inférieures à la exposition humaine prévue (basée sur la comparaison de l'ASC). Les principales constatations sont des malformationsde le urinaire. urinaire système, le coeur et majeur les navires, et les squelette.

Génotoxicité et cancérogénicité

Là était Non indiquer pour un génotoxique potentiel. de régorafénib testé. testé imprimer standard analyses *imprimer vitro* et *imprimer vivre* imprimer souris.

Aucune étude sur le potentiel cancérogène du régorafénib n'a été réalisée. Environnemental évaluation des risques (ERA)
Environnemental risque évaluation.évaluation études avoir montré que régorafénib a le potentiel. grand beige persistant, bioaccumulable et toxique pour l'environnement et peut présenter un risque pour les eaux de surface et pour la sédiment compartiment (voir paragraphe 6.6).

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

Comprimés noyau.noyau
La cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique Stéarate de magnésium
Povidone (K-25)
Silice, colloïdal anhydre

Film manteau. manteau
Oxyde de fer rouge (E172) Fer oxyde jaune.jaune (E172)
Lécithine (dérivée du soja) Macrogol 3350
Alcool polyvinylique, partiellement hydrolysé Talc
Titane dioxyde (E171)

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Étagère la vie.la vie

3 années. années.

Une fois le flacon ouvert, le médicament s'est révélé stable pendant 7 semaines. Par la suite, lemédicinal. médicinal le produit est être jeter.

5.4 Spécial précautions pour stockage

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de l'humidité. Garder le bouteille bien fermée.

5.5 Nature et contenu. contenu de récipient

Flacon en PEHD blanc opaque fermé par un bouchon à vis en PP/PP (polypropylène) avec insert d'étanchéité et unmoléculaire.moléculaire tamis déshydratant.

Chaque flacon contient 28 comprimés pelliculés. Paquet tailles.tailles
Paquet de 28 pelliculé comprimés.
Boîte de 84 (3 flacons de 28)

comprimés pelliculés. Pas tous pack.

pack tailles.tailles couture beige

commercialisé.

5.6 Spécial précautions pour élimination et autre manipulation.

Garder le déshydratant imprimer le bouteille. bouteille.

Ce médicinal. médicinal produit couture pose.pose un risque grand le environnement.environnement (voir section.section 5.3).

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

ANNEXE II

A. **CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER**

B. **AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION**

C. **CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISATION DE LE MÉDICAL PRODUIT**

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicaments soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des informations sur le produitCaractéristiques, paragraphe 4.2)

B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION

- **Périodique sécurité mettre à jour. mettre à jour rapports. rapports (PSUR)**

Les conditions de dépôt des PSUR pour ce médicament sont précisées dans la liste des Dates de référence de l'Union (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE etn'importe quel. n'importe quel subséquent mises à jour. mises à jour publié sur le européen médicaments portail Web.

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISATION DE LE MÉDICAL PRODUIT

- **Risque gestion plan. plan (PMR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) doit effectuer les activités de pharmacovigilance requiseset les interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 du plan de marketing.

autorisation et n'importe quel convenu par la suite mises à jour. mises à jour de la RMP.

Un mis à jour. mis à jour PGR devrait. devrait beige soumis :

- À le demande.demande de le européen Médicaments Agence;

- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouveaux informations reçues susceptibles d'entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou à la suite d'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques) franchie atteint.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET EMBALLER

BROCHURE

A. ÉTIQUETAGE

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

REGOFRA 40 mg

comprimés pelliculés

régorafénib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque pelliculé tablette contient. contient 40 mg de régorafénib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Conteneurs sodium et lécithine (dérivé depuis soya), voir voir brochure pour plus loin. plus loin informations.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 pelliculé comprimés

84 (3 X 28) pelliculé comprimés

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral utiliser.

Lire le paquet. paquet brochure avant utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder dehors de le vue. vue et atteindre.atteindre de les enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Garder le déshydratant imprimer le bouteille. bouteille.

8. EXPIRY DATE

EXP.

9.	SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Magasin imprimer le d'origine.d'origine paquet. paquet imprimer commande. commande grand protéger. protéger depuis l'humidité. Garder le bouteille. bouteille fermement fermé.fermé.

10.	SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

B. EMBALLER BROCHURE

Emballer Dépliants : Information pour le utilisateur.utilisateur

REGOFRA 40 mg pelliculé comprimés

régorafénib

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament car il contientimportant. important

Information pour Toi.

- Garder ce brochure. Toi couture besoin. besoin grand lire il encore.
- Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des questions, des questions demander. demander ton médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire,même si leurs signes de maladie sont le Pareil pareil comme le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les côtés possibleseffets pas répertorié dans ceci brochure. Voir Section 4.

Quoi est imprimer ce brochure

1. Quoi REGOFRA est et quoi il est utilisé.utilisé pour
2. Quoi Toi besoin. besoin grand savoir avant Toi prendre REGOFRA
3. Comment grand prendre REGOFRA
4. Possible côté effets
5. Comment grand magasin. magasin REGOFRA
6. Contenu de le pack. pack et autre informations.informations

1. Quoi REGOFRA est et quoi il est utilisé.utilisé pour

REGOFRA contient le principe actif régorafénib. C'est un médicament utilisé pour traiter le cancer en ralentissant ralentir la croissance et la propagation des cellules cancéreuses et couper l'apport sanguin qui maintient les cellules cancéreusesen croissance.

REGOFRA est utilisé.utilisé grand traiter:

- cancer du côlon ou du rectum qui s'est propagé à d'autres parties du corps chez les patients adultes ayant reçu d'autres traitements ou ne peut être traité par d'autres médicaments (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un thérapie anti-VEGF et un thérapie anti-EGFR)
- tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), un type de cancer de l'estomac et de l'intestin, qui a se propage à d'autres parties du corps ou ne se prête pas à une intervention chirurgicale, chez les patients adultes qui ont étéprécédemment traité avec autre médicaments anticancéreux (imatinib et sunitinib)
- cancer du foie chez les patients adultes ayant déjà été traités par un autre médicament anticancéreux(sorafénib).

Si vous avez des questions sur le fonctionnement de REGOFRA ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit,s'il te plaît demandez à votre médecin.

2. Ce que vous devez savoir avant de prendre REGOFRAExigible ne prends pas REGOFRA

- si vous êtes allergique au régorafénib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (listés dans section.section 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou

pharmacien avant de prendre REGOFRA.

Prendre soin particulier avec REGOFRA

- **si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel foie. foie problèmes.problèmes** y compris chez Gilbert syndrome.syndrome avec panneaux tel comme: jaunâtre décoloration de la peau et du blanc des yeux, urines foncées et confusion et/ou désorientation. Le traitement par REGOFRA peut entraîner un risque plus élevé de problèmes hépatiques. Avant et pendant le traitement par REGOFRA, votre médecin effectuera des analyses de sang pour surveiller votre foie. fonction. Si votre fonction hépatique est gravement altérée, vous ne devez pas être traité par REGOFRA,comme là sont Non données. données sur le utiliser de REGOFRA imprimer patients. patients avec un grave affaibli foie. foie fonction.

- **si vous contractez une infection** accompagnée de signes tels qu'une forte fièvre, une toux sévère avec ou sans augmentationproduction de mucus (expectorations), mal de gorge sévère, essoufflement, sensation de brûlure/douleur lorsque uriner, pertes vaginales inhabituelles ou irritation, rougeur, gonflement et/ou douleur dans n'importe quelle partie de le corps corps. Ton le médecin peut temporairement arrête ton traitement.

- **si vous avez eu ou avez des problèmes de saignement** et si vous prenez de la warfarine, de la phenprocoumone ouun autre médicament qui fluidifie le sang pour prévenir la formation de caillots sanguins. Le traitement par REGOFRA peut entraînerà un risque plus élevé de

saignement. Avant de commencer à prendre REGOFRA, votre médecin pourra décider quoi faire. des analyses de sang. REGOFRA peut provoquer de graves saignements dans le système digestif, notamment dans l'estomac, la gorge,rectum ou intestin, ou dans les poumons, les reins, la bouche, le vagin et/ou le cerveau. Obtenir une aide médicale immédiatement, si vous présentez les symptômes suivants : du sang dans les selles ou des selles noires. selles, qui passe du sang. du sang imprimer le urine estomac. douleur, tousser/vomir du sang. du sang.

- **si vous avez de graves problèmes gastriques et intestinaux** (perforation gastro-intestinale ou fistule), votreLe médecin doit décider d'arrêter le traitement par REGOFRA. Obtenez immédiatement une aide médicale, si vous présentez les symptômes suivants : des douleurs d'estomac intenses ou des douleurs d'estomac qui ne disparaissent pas, vomissement sanglant, rouge ou selles noires.

- **si vous ressentez des douleurs thoraciques ou si vous avez des problèmes cardiaques** . Avant de commencer à prendre REGOFRA et Pendant le traitement, votre médecin vérifiera le bon fonctionnement de votre cœur. Obtenir une aide médicale immédiatement si vous présentez les symptômes suivants, car ils peuvent être les signes d'une crise cardiaque ou diminution du flux sanguin vers le cœur : inconfort ou douleur thoracique pouvant se propager au-delà de votre la poitrine jusqu'aux épaules, aux bras, au dos, au cou, aux dents, à la mâchoire ou au ventre et peut aller et venir ; essoufflement; poussée soudaine de sueur avec peau froide et moite, sensation de vertige ou évanouissement.

- **si vous développez un mal de tête sévère et persistant, des troubles visuels, des convulsions ou une altérationétat mental** (tel que

confusion, perte de mémoire ou perte d'orientation), veuillez contacter votre médecin immédiatement.

- **si vous souffrez d'hypertension artérielle,** REGOFRA peut augmenter votre tension artérielle. Votre médecin va surveiller votre tension artérielle avant et pendant le traitement et peut vous administrer un médicament pourtraiter. traiter hypertension artérielle.

- **si Toi avoir ou avoir avait un anévrisme** (élargissement et affaiblissement de un du sang. du sang navire. navire mur)
ou un larme. larme imprimer un du sang. du sang navire. navire mur .

- **si vous avez ou avez eu des dommages aux plus petits vaisseaux sanguins (thrombotique microangiopathie (MAT)).** Informez votre médecin si vous développez de la fièvre, de la fatigue, des ecchymoses, saignement gonflement, confusion, confusion perte de vision, et des convulsions.
- **si vous avez récemment subi ou allez subir une intervention chirurgicale,** REGOFRA pourrait affecter votre manière. manière ton blessures. guérir. guérir et traitement.traitement couture besoin. besoin grand beige arrêté. arrêté jusqu'à ton blessure. blessure avoir guérir. guérir.

- **si vous avez des problèmes de peau,** REGOFRA peut provoquer des rougeurs, des douleurs, des gonflements ou des cloques sur la peau. paumes de vos mains ou plantes de vos pieds. Si vous remarquez des changements, contactez votre médecin. Grand gérer vos symptômes, votre médecin peut vous recommander l'utilisation de crèmes et/ou l'utilisation de chaussurescoussins et gants. Si vous ressentez cet effet secondaire, votre médecin pourra modifier votre dose ou arrêter votre

traitement.traitement.traitement jusqu'à ce que votre état s'améliore.

Avant de prendre REGOFRA, **informez votre médecin si l'une de ces conditions s'applique à vous.** Tu pourrais avoir besoin de traitement.traitement pour eux et supplémentaire tester la couture beige fait (voir aussi section.section 4 'Possible côté effets').

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de REGOFRA chez les enfants et les adolescents dans l'indication du côlon ou du rectum.cancer.cancer qui a propagation à autres parties de la corps corps.

La sécurité et l'efficacité de REGOFRA chez les enfants et les adolescents dans l'indication gastro-intestinalestromal tumeurs (GIST) ont pas été établi. Pas de données sont disponible disponible.

Là est Non pertinent utiliser de REGOFRA imprimer les enfants.les enfants et adolescents imprimer le indiquer de foie. foie cancer.

Autre médicaments et REGOFRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicaments. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance ou même en vente libre. des médicaments, tels que des vitamines, des compléments alimentaires ou des plantes médicinales. Certains médicaments peuvent affecterLa manière dont REGOFRA agit ou REGOFRA peut affecter la manière dont d'autres médicaments agissent et provoquer des effets secondaires graves. Imprimer particulier, dire. dire ton médecin si Toi sont prise rien imprimer ce liste.liste ou n'importe quel. n'importe quel autre médicaments:

- certains médicaments pour traiter les infections fongiques (par exemple kétoconazole, itraconazole, posaconazole etvoriconazole)
- quelques médicaments grand traiter. traiter douleur. douleur (par exemple méfénamique acide, diflunisal, et niflumique acide)

- quelques médicaments grand traiter. traiter bactérien. bactérien infections.infections (par exemple la rifampicine, la clarithromycine, télithromycine)
- médicaments généralement utilisés pour traiter l'épilepsie (convulsions) (par exemple phénytoïne, carbamazépine ou phénobarbital)
- le méthotrexate, un médecine.médecine typiquement utilisé.utilisé grand traiter. traiter cancer.cancer
- rosuvastatine, fluvastatine, l'atorvastatine, médicaments typiquement utilisé.utilisé grand traiter. traiter haut cholestérol
- warfarine ou phenprocoumone, médicaments typiquement utilisé.utilisé grand mince ton du sang. du sang
- St. Millepertuis (médicament obtenu également sans ordonnance), un

traitement à base de plantes contre la dépression. Demander votre médecin ou

pharmacien pour obtenir des conseils avant prise n'importe quel médicament.

Prise REGOFRA avec nourriture.nourriture et boire. boire
Éviter boire. boire pamplemousse jus.jus alors que prise REGOFRA. Ce peut. peut affecter le manière. manière REGOFRA ça marche.

Grossesse, allaitement maternel et la fertilité
Informez votre médecin si vous pensez être enceinte, si vous pourriez l'être ou si vous envisagez de le devenir.car REGOFRA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Votre médecin discutera avec toi le potentiel. des risques de prendre REGOFRA pendant grossesse.

Évitez de tomber enceinte pendant que vous êtes traité par REGOFRA , car ce médicament pourrait nuire à votre santé.à naître bébé.

Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.et pour au moins huit semaines après la fin du traitement.

Vous ne devez pas allaiter votre bébé pendant le traitement par REGOFRA , car ce médicament peut interférer avecavec la croissance et le développement de votre bébé. **Informez votre médecin si vous allaitez ou planification.planification grand allaiter.**

REGOFRA peut réduire la fertilité chez les hommes et les femmes. Demandez conseil à votre médecin avant de prendreREGOFRA.

Conduite et en utilisant machines. machines
On ne sait pas si REGOFRA altère l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Ne conduisez pas et n'utilisez rien des outils ou des machines si vous ressentez des symptômes liés au traitement qui affectent votre capacité à vous concentreret réagir.

Important informations.informations à propos quelques de le ingrédients ingrédients de REGOFRA
Ce médicament contient 56,06 mg de sodium (principal ingrédient du sel de cuisine/de table) dans chaque dose quotidienne. (4 comprimés). Cela équivaut à 3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

Ce médecine.médecine contient. contient 1,68 mg de **lécithine** (dérivé depuis soya) par quotidiennement. quotidiennement dose.dose (4 comprimés).

3. Comment grand prendre REGOFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous

l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin oupharmacien si tu es pas certain.

La dose quotidienne recommandée chez l'adulte est de 4 comprimés de REGOFRA 40 mg (160 mg de régorafénib). Tonmédecin couture changer.changer ton dose. Prendre le dose.dose de REGOFRA que ton médecin ordonnances pour Toi.
Votre médecin vous demandera généralement de prendre REGOFRA pendant 3 semaines, puis d'arrêter pendant 1 semaine. C'estd'abord cycle.cycle de traitement.

Prenez REGOFRA à la même heure chaque jour après un repas léger (faible en gras). Avalez le comprimé en entier avec de l'eau après un repas léger contenant moins de 30 % de matières grasses. Un exemple de repas léger (faible en gras) serait inclure 1 portion de céréales (environ 30 g), 1 verre de lait écrémé, 1 tranche de pain grillé avec de la confiture, 1 verre dejus de pomme et 1 tasse de café ou de thé (520 calories, 2 g de matières grasses). Vous ne devriez pas prendre REGOFRA ensemble avec pamplemousse jus.jus (voir également la section 'Prise REGOFRA avec de la nourriture et boire').

En cas de vomissements après l'administration de régorafénib, vous ne devez pas prendre de comprimés supplémentaires et vousdevrait. devrait informer votre médecin.

Votre médecin devra peut-être réduire votre dose ou décider d'interrompre ou d'arrêter le traitement.de façon permanente si nécessaire. Vous prendrez généralement REGOFRA tant que vous en bénéficierez et non souffrance inacceptable côté effets.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire si vous présentez une fonction

hépatique légèrement altérée. Si vous souffrez d'une maladie bénigne ou une fonction hépatique modérément altérée pendant que vous êtes traité par REGOFRA, votre médecin devra vous surveille de près. Si votre fonction hépatique est gravement altérée, vous ne devez pas être traité par REGOFRA, comme là sont Non données. données sur le utiliser de REGOFRA imprimer patients. patients avec un grave affaibli foie. foie fonction.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire si vous souffrez d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave.fonction.

Si Toi prendre plus REGOFRA charbon Toi devrait. devrait

Informez immédiatement votre médecin si vous avez pris plus que la dose prescrite. Vous pourriez avoir besoinmédical. médical attention et ton médecin peut dire Toi grand stop STOP prise REGOFRA.

Prise aussi. aussi beaucoup REGOFRA couture faire quelques côté effets plus probable. probable ou plus grave, en particulier:

- peau.peau réactions.réactions (éruption cutanée, des ampoules, rougeur, douleur, gonflement, démangeaison ou peeling de ton peau)
- voix.voix changements. changements ou enrouement (*dysphonie*)
- fréquent ou lâche. lâche intestin. mouvements (*diarrhée*)
- bouche plaies (*muqueuse inflammation*)
- sec. sec bouche
- diminué appétit
- haut du sang. du sang pression.pression (*hypertension*)
- excessif. excessif fatigue (*fatigue*).

Si Toi oublier oublier grand prendre REGOFRA

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte ce jour-là. Ne prenez pas deux doses de REGOFRAle même jour pour compenser une dose oubliée de la veille. Informez votre médecin de tout oubli dose.

4. Possible côté effets

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Ce médecine.médecine peut également affecter le résultats. de quelques des analyses de sang.

Le la plupart.la plupart sérieux.sérieux côté effets, pour lequel un mortel. fatal résultat. résultat a a été observé, sont:

- Problèmes hépatiques graves (y compris insuffisance hépatique), saignements, perforation gastro-intestinale etinfection.

Dire ton médecin immédiatement si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel de le suivant symptômes:

Foie problèmes.problèmes

Le traitement par REGOFRA peut entraîner un risque plus élevé de problèmes hépatiques graves. Obtenir une aide médicale immédiatement si tu obtenir le symptômes suivants :

- jaunâtre décoloration de le peau.peau et le blancs de le les yeux.les yeux
- sombre. sombre l'urine l'urine
- confusion et/ou

désorientation. Ces couture beige panneaux de sévère.sévère foie. foie blessure.

Saignement

REGOFRA peut provoquer de graves saignements dans le système digestif comme l'estomac, la gorge, le rectum ou l'intestin.ou dans les poumons, les reins, la bouche, le vagin et/ou le cerveau. Obtenez immédiatement une aide médicale si vous recevez le suivant symptômes:

- qui passe du sang. du sang imprimer le selles ou qui passe noir selles
- qui passe du sang. du sang imprimer le l'urine l'urine
- estomac. douleur. douleur
- tousser/vomir du

sang.Ces couture beige

panneaux de saignement.

Grave estomac. et intestin. problèmes.problèmes (gastro-intestinal performance ou fistule)

Obtenir médical. médical à l'aide immédiatement, si Toi obtenir le suivant symptômes:

- sévère.sévère estomac. (abdominal) douleur. douleur ou estomac. douleur. douleur que fait pas aller aller loin. loin
- vomissement du sang. du sang
- rouge ou noir selles.

Ces couture beige panneaux de sévère.sévère estomac. ou intestin. problèmes.

Infection

Le traitement par REGOFRA peut entraîner un risque plus élevé d'infections,

notamment des voies urinaires, du nez,la gorge et les poumons. Le traitement

par REGOFRA peut également entraîner un risque plus élevé d'infections

fongiques du muqueuse, la peau ou le corps. Obtenez de l'aide médicale

immédiatement si vous ressentez ce qui suit symptômes:

- haut fièvre
- sévère.sévère tousse tousse avec ou sans un augmenter. augmenter imprimer mucus (expectorations) production.production
- sévère.sévère mal. mal la gorge.la gorge
- essoufflement de souffle. souffle
- brûlure/douleur quand uriner
- inhabituel vaginale. vaginale décharge. décharge ou irritation
- rougeur, gonflement et/ou douleur dans

n'importe quelle partie du corps.Ces peut

être panneaux d'une infection.

Autre côté effets avec REGOFRA répertorié par fréquence:

Très commun. commun côté effets (peut affecter plus charbon d'abord imprimer dix utilisateurs)

- réduction du nombre de plaquettes sanguines, caractérisée par des ecchymoses ou des saignements faciles (*thrombocytopénie*)
- réduction.réduction imprimer le numéro.numéro de rouge du sang. du sang cellules (*anémie*)
- diminué appétit et nourriture.nourriture consommation.
- haut du sang. du sang pression.pression (*hypertension*)
- voix.voix changements. changements ou enrouement (*dysphonie*)
- fréquent ou lâche. lâche intestin. mouvements (*diarrhée*)
- douloureux ou sec. sec bouche, douloureux langue bouche plaies (*stomatite et/ou muqueuse inflammation*)
- sentiment. sentiment malade (*nausée*)
- vomissement
- haut du sang. du sang les niveaux de la bilirubine, un substance. substance produit par le foie. foie (*hyperbilirubinémie*)
- des changements dans les enzymes produites par le foie, ce qui peut indiquer que quelque chose ne va pasle foie (augmentation en transaminases)
- rougeur, douleur, ampoules et gonflement de la paume des mains ou de la plante des pieds (*main-piedpeau.peau réaction*)
- éruption cutanée
- faiblesse, manque de force et énergie, excessif. excessif fatigue et inhabituel envie de dormir *(asthénie/fatigue)*
- douleur. douleur (y compris abdominal douleur. douleur et retour retour douleur)
- constipation
- fièvre
- poids.poids perte.

Commun côté effets (peut affecter en haut grand d'abord imprimer dix utilisateurs)

- réduction.réduction imprimer le numéro.numéro de blanc du sang. du sang cellules (*leucopénie*)
- diminué activité.activité de le thyroïde. thyroïde glande. glande (*hypothyroïdie*)
- faibles niveaux de potassium, de phosphate, de calcium, de sodium ou de magnésium dans votre sang (*hypokaliémie, hypophosphatémie, hypocalcémie, hyponatrémie et hypomagnésémie*)
- haut niveau de urique acide imprimer le du sang. du sang (hyperuricémie)
- perte. perte de corps corps fluides (*déshydratation*)
- mal de tête.
- trembler. trembler (*tremblement*)
- trouble des nerfs pouvant provoquer une modification de la sensation, telle qu'un engourdissement, des picotements,faiblesse. faiblesse ou douleur (*neuropathie périphérique*)
- le goût.le goût troubles. troubles
- sec. sec bouche
- brûlures d'estomac (*gastro-œsophagien reflux*)
- infection ou irritation de le estomac. et intestins (gastro-entérite)
- cheveux.cheveux perte. perte (*alopécie*)
- sec. sec peau.peau
- éruption cutanée avec écaillage ou peeling de peau.peau *(exfoliant éruption cutanée)*
- un soudain involontaire contraction.contraction de un muscle.muscle (*muscles spasmes*)
- la protéine imprimer le l'urine l'urine (*protéinurie)*
- haut les niveaux de certain enzymes impliqué imprimer digestion (*augmenter imprimer amylase et lipase*)
- anormal. anormal du sang. du sang coagulation état état (*anormal International Normalisé Rapport*).

Rare côté effets (peut affecter en haut grand d'abord imprimer 100 utilisateurs)

- signes/symptômes d'une réaction allégorique pouvant inclure une éruption cutanée très grave, une sensation nausées, fièvre, essoufflement, jaunisse, modifications des produits chimiques produits par le foie (*hypersensibilité réaction*)
- coeur coeur attaque, poitrine douleur. douleur (*myocardique infarctus et ischémie*)
- une pression artérielle très élevée provoque des maux de tête, de la confusion, une vision floue, des nausées, des vomissements, et s'adapte. s'adapte (*hypertendu crise*)
- inflammation du pancréas caractérisée par des douleurs au niveau de l'estomac, des nausées, vomissement, et fièvre (pancréatite)
- clou désordre. désordre (changements grand le clou tel comme crêtes et/ou scission)
- multiple. multiple peau.peau éruptions (*érythème multiforme*).

Rare côté effets (peut affecter en haut grand d'abord imprimer 1 000 utilisateurs)

- du sang. du sang caillots imprimer petit petit du sang. du sang navires. *(thrombotique microangiopathie)*
- certain peau.peau cancers (*kératoacanthome/épidermoïde cellule.cellule carcinome de le peau*)
- maux de tête, confusion, convulsions et perte visuelle associés ou sans hypertension artérielle (*plus tard réversible encéphalopathie syndrome/SEPR)*
- réactions graves de la peau et/ou des muqueuses pouvant inclure des cloques douloureuses et fièvre, y compris décollement étendu de la peau (*syndrome de Stevens-Johnson et toxicité épidermique nécrolyse*).

Pas connu. connu (fréquence ne peut pas. ne peut pas beige estimé. estimé depuis le disponible disponible données)

- un élargissement et un affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou une déchirure de la paroi d'un vaisseau sanguin (*anévrismes et les artères dissections*).

Rapports de côté effets

Si vous ressentez des effets secondaires , parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les effets secondaires possibles non répertorié dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement auprès du système national de déclaration répertorié dans Annexe V . En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir plus d'informations sur la sécurité de ce produit. médecine.médecine.

5. Comment grand magasin. magasin REGOFRA

Garder ce médecine.médecine dehors de le vue. vue et atteindre.atteindre de les enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. Le date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de

protéger de l'humidité. Garder le bouteille.

bouteille hermétiquement fermé.

Une fois le bouteille. bouteille est ouvert le médecine.médecine est grand beige jeter après 7 semaines. semaines.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien commentjeter. jeter loin. loin médicaments Toi Non plus longtemps. plus longtemps utiliser. Ces mesures sera sera à l'aide protéger. protéger le environnement.

6. Contenu du pack et autres informationsQuoi REGOFRA contient

- Le **actif** substance. substance est régorafénib. Chaque pelliculé tablette contient. contient 40 mg régorafénib.
- Le **autres** ingrédients sont: cellulose microcristallin, croscarmellose sodium, magnésium stéarate, povidone (K-25) et silice colloïdale anhydre, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), lécithine (dérivé du soja), macrogol 3350, polyvinyle alcool (partiellement hydrolysé), talc et dioxyde de titane (E171) (voir également la section « Informations importantes sur certains des ingrédients ingrédients de REGOFRA').