



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

- Thérapie ciblée : **multi-inhibiteur des protéines kinases** dont celles impliquées dans l'angiogénèse (VEGF...), l'oncogénèse (BRAF...), les métastases (PDGFR...) et l'immunité tumorale (CSF1R). Il inhibe en particulier la protéine KIT mutée, facteur oncogène majeur dans les tumeurs gastro-intestinales.
- Indication(s) : patients adultes atteints
 - d'un **cancer colorectal métastatique (CCR)**, traités antérieurement ou non éligibles aux traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, anti-VEGF, anti-EGFR...)
 - de **tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)** non résecables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.
 - de **carcinome hépatocellulaire (CHC)**, traités antérieurement par sorafénib.

ITK
VEGF,
BRAF



PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹



- Comprimé pelliculé de **40 mg**
- Forme ovale rose clair avec inscrit «Bayer» sur une face et « 40 » sur l'autre
- 3 Flacons de 28 comprimés dosés à 40 mg par boîte
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier
- Après ouverture du flacon, les comprimés se conservent 7 semaines

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

Posologie usuelle recommandée : **160 mg (4 comprimés) une fois par jour** pendant 3 semaines suivi d'une semaine de pause. Poursuite du traitement tant qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable

Adaptations possibles par paliers de 40 mg, selon tolérance (voir § 4.2 et 4.4 du RCP)

Dose minimale recommandée: 80 mg 1 fois par jour.



• **IR** : pas d'adaptation posologique



• **IH légère** : pas d'adaptation

• **IH modérée à sévère** : données disponibles limitées → aucune recommandation posologique
utilisation non recommandée en cas d'IH sévère

Modalités de prise :

1 prise/jour à heure fixe, après un repas léger à faible teneur lipidique (moins de 30% de lipides), cp à avaler entier avec de l'eau

- En cas d'oubli : prendre la dose manquée dès que possible le jour même. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles le lendemain. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas de vomissement : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ Fonction hépatique	◆ Dosage des ALAT, ASAT et bilirubine toutes les 2 semaines (au moins) pendant les 2 premiers mois du traitement, puis contrôle régulier, au moins 1 fois/mois et si cliniquement indiqué. Surveillance étroite de la tolérance globale. En cas d'IH légère ou modérée.
◆ NFS et coagulation	◆ Surveillance chez les patients à risque hémorragique et ceux traités par médicaments augmentant le risque hémorragique
◆ Fonction cardiaque	◆ Les signes et symptômes cliniques d'ischémie myocardique doivent être surveillés chez les patients présentant des antécédents de cardiopathie ischémique. En cas d'apparition d'une ischémie cardiaque et/ou d'un infarctus, il est recommandé d'interrompre le traitement jusqu'à résolution des troubles. Réinstauration en fonction de la balance bénéfices/risques.
◆ Hypertension artérielle	◆ Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. En cas d'hypertension sévère ou persistante en dépit d'une prise en charge médicale adéquate, le traitement doit être temporairement interrompu et/ou la dose doit être réduite.
◆ Biochimie	◆ Incidence accrue des anomalies électrolytiques (hypophosphatémie, hypocalcémie, hyponatrémie, hypokaliémie...) et métaboliques. Surveillance des électrolytes et des paramètres métaboliques (TSH, lipase, amylase...) pendant la durée du traitement
◆ Contraception	◆ Femmes en âge de procréer et hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après arrêt
◆ Grossesse/Allaitement	◆ Ce traitement ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf nécessité absolue. L'allaitement doit être interrompu.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Association déconseillée	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, pamplemousse...)	↗ Concentration (C°) de régorafénib et réduction de l'exposition moyenne aux métabolites actifs (surdosage)
	Inducteurs puissants du CYP3A4 (carbamazépine, millepertuis , rifampicine, phénobarbital,...)	↘ C° de régorafénib et augmentation de son métabolisme (inefficacité)
Précaution d'emploi	Résines chélatrices (colestyramine, sévélamer...), antiacides gastriques, topiques gastro-intestinaux	↘ Absorption intestinale du régorafénib (inefficacité) ; respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
	Substrat de l'UGT1A1 (Irinotécan) et du BCRP (atorvastatine, fluvastatine, méthotrexate, ...)	↗ C° des substrats de l'UGT1A1 et du BCRP (surdosage des substrats administrés conjointement)
A prendre en compte	Anticoagulants	↗ Risque hémorragique, NFS et coagulation à surveiller
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	↕ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; UGT : uridine diphosphate glucuronosyl-transférase



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections hépatiques	
Atteinte hépatique	Informier le patient des risques liés à la consommation de substances toxiques pour le foie (prise d'alcool, médicaments hépatotoxiques...). Avis spécialiste pour interruption, adaptation de dose ou arrêt définitif si grade ≥ 3 (ASAT, ALAT > 5 fois la LSN) ou ASAT, ALAT > 3 fois la LSN avec élévation concomitante de la bilirubine > 2 fois la LSN
Affections hématologiques	
Anémie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1 et fiche patient). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (Hb : 8-10 g/dL; plaquettes : 50-75 G/L) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : constipation, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de constipation : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP). En cas de diarrhée : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (anti-diarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (+ 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel) ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Syndrome mains-pieds	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement selon les formes (modérée, hyperkératosique ou inflammatoire ; voir fiche d'aide à la prise en charge du syndrome mains-pieds ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (modifications cutanées type exfoliation, bulles, saignement ou hyperkératose, avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections vasculaires	
Hémorragie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (saignement modéré nécessitant un traitement médical) ; voir § 4.2 du RCP).
Infections et infestations	
Urinaires, rhinopharyngites, cutanées...	Sensibiliser le patient sur les mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). L'informer que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin.

D'autres EI peuvent survenir : stomatite, éruptions cutanées, dysphonie, fatigue, insomnies, céphalées, anorexie, anévrismes et dissections artérielles, perforations et fistules gastro-intestinales, microangiopathie thrombotique, complications de cicatrisation...
(liste non exhaustive, voir RCP).

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.



Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 04/04/2024) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 09/2023](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr