

STIVARGA® régorafénib

INDICATIONS AMM

Le régorafénib est un multi-inhibiteur des protéines kinases, y compris des kinases impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, T12), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR)

STIVARGA® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints :

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

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou en cancérologie (site ANSM 07/05/2015). Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 09.02.15 dans l'indication « Traitement de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques » (demandes à l'étude). (vidal mai 2015).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES



Une présentation est disponible, par boîte de 3 flacons de 28 comprimés pelliculés roses clairs dosés à 40 mg (2373,36 € HT) Après ouverture du flacon, les médicaments se conservent 7 semaines.

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La dose de STIVARGA® recommandée est de **160 mg (4 comprimés) par voie orale en une prise par jour pendant les jours 1 à 21 des cycles récurrents de 28 jours**. La dose devra être ajustée par paliers de 40 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables. La dose quotidienne minimale recommandée est de 80 mg. La dose de STIVARGA® ne devra pas excéder 160 mg.

INTERACTIONS

En raison du métabolisme oxydatif du STIVARGA® dans les microsomes humains, il peut interagir avec tous les inhibiteurs et les inducteurs du **CYP3A4**, de l'**UGT1A1**, de l'**UGT1A9**, de la glycoprotéine P (**P-gp**) et de la **BRCP**.

INHIBITEURS CYP 3A4	INDUCTEURS CYP 3A4
Jus de pamplemousse Amiodarone, quinidine, nifédipine Diltiazem, vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéase	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses

- Inducteur/ inhibiteur UGT1A1 et UGT1A9 (irinotécan), P-gp et BRCP (méthotrexate, digoxine) : cf Dorosz
- Warfarine, phenprocoumone ou autres anticoagulants : risque d'hémorragie avec STIVARGA®
- Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Diarrhées	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable.	Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée. Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment
Hypertension	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est ≥140 mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction du régorafénib. En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA>150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du régorafénib si HTA sévère et non contrôlée.
Stomatites et mucites	A conseiller : bonne hygiène buccale (bains de bouche au bicarbonate de sodium). A éviter les aliments épicés, chauds et acides.	En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Céphalées	A conseiller : repos fréquent.	Prudence en cas de conduite de véhicule.
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection. Une NFS devra être réalisée au début et à la fin de chaque cycle de traitement.	Fréquentes : infections par le virus de l'herpès, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires basses. Arrêt du traitement. (peut évoluer vers un sepsis).
Asthénie	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Recherche d'anémie, ou d'une hypothyroïdie. Si TSH anormale : traitement substitutif.
Perte de poids	A conseiller : surveiller régulièrement le poids.	
Syndrome mains-pied	A conseiller : Savon doux sans parfum A éviter : soleil et exposition à la chaleur. Vêtements et chaussures trop serrées, travaux irritants pour les mains et pansements adhésifs.	Mains et les pieds à tremper dans l'eau fraîche, puis à sécher sans frotter. Crème émolliente à appliquer (type Dexéryl®). Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement.
Modifications du bilan sanguin	Surveillance hématologique et hémogramme avant le début du traitement, puis hémogramme deux fois par semaine.	Suspension du traitement à voir avec l'oncologue si leucopénie ou thrombopénie. Une anémie éventuelle disparaîtra, en général, avec de petites transfusions de sang et la réduction de la posologie. Une chute du taux d'hémoglobine, une augmentation de la bilirubinémie, une réticulocytose feront arrêter le traitement.
Dysphonie		Mise au repos de la voix

Une alopecie et/ou une modification de la couleur des cheveux peuvent survenir pendant le traitement.
Hyperbilirubinémie (effet secondaire classé comme très fréquent)

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Les comprimés de STIVARGA® se prennent quotidiennement par voie orale avec grand verre d'eau après un repas léger (pauvre en graisses).

Il est conseillé de prendre STIVARGA® chaque jour à la même heure.



Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.

Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien** pour **aide dans les prises**.



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.



En raison de son métabolisme (substrat des CYP 3A4), éviter de manger des **pamplemousses** ou de boire du jus de pamplemousse pendant le traitement.



A conserver à une température inférieure à 25°C, à l'abri de l'humidité, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les **médicaments, plantes ou tisanes** (ex millepertuis) **avec ou sans ordonnance** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.



Ne pas prendre de STIVARGA® en cas de grossesse et d'allaitement. Utiliser un moyen de contraception efficace.



La prudence est recommandée chez les patients présentant des problèmes hépatiques.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise et si le patient s'en aperçoit le jour-même, il doit prendre la dose manquée. Sinon il doit prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

En cas de vomissements après l'administration du STIVARGA®, le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires.

Contactez rapidement le médecin en cas de :



- signes hémorragiques
- signes d'atteintes hépatiques
- troubles respiratoires et signes d'infarctus
- diarrhées sévères

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL
- CH Morlaix, ICO René Gauducheau Nantes, CHU Brest, CH Châteaubriant
- OMÉDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand