

STIVARGA®

Régorafénib

INDICATION AMM

Le régorafénib est un agent antinéoplasique inhibiteur des protéines kinases, y compris des kinases impliquées dans l'angiogénèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogénèse (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 résecables 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 (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville** sur ordonnance.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Un seul dosage est disponible par boîte de 3 flacons de 28 comprimés pelliculés rose clair dosés à 40 mg.

A conserver à température ambiante, dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

Conserver le flacon fermé, avec le dessicant à l'intérieur.

Une fois le flacon ouvert, le médicament reste stable pendant 7 semaines.

POSOLOGIE

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

Une **interruption de traitement ou une modification de la posologie** peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle. Les modifications de la posologie doivent être effectuées par paliers de 40 mg (1 comprimé). La dose quotidienne minimale recommandée est de 80 mg et la dose quotidienne maximale de 160mg.

Pas d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée ou d'insuffisance hépatique légère.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le régorafénib est un **substrat du CYP3A4 et de l'UGT1A9**.

L'association avec les **inducteurs puissants du CYP3A4** (phénytoïne, carbamazépine, millepertuis...) et/ou les **inhibiteurs puissants du CYP3A4** (kétoconazole, itraconazole, pamplemousse...) est déconseillée.

L'association avec des **inhibiteurs puissants de l'UGT1A9** est déconseillée car ils peuvent augmenter le risque de toxicité du STIVARGA® : acide méfénamique, acide niflumique...

Le régorafénib est un **inhibiteur puissant de la BCRP et de la P-gp**. L'administration concomitante de régorafénib peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la BCRP, tels que le **méthotrexate**, ou des substrats de la glycoprotéine P, tels que le **digoxine**

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets secondaires	Prévention	Conduite à tenir
Syndrome main-pied	Eviter le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrées. Utiliser un savon doux sans parfum. Eviter les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains. Eviter les pansements adhésifs.	Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Appliquer une crème émolliente. Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec l'oncologue pour une adaptation posologique voire un arrêt du traitement
Infarctus du myocarde	Surveillance des patients présentant des antécédents de cardiopathie ischémique.	Interrompre le traitement jusqu'à la résolution des troubles.

HTA	Contrôle de la PA avant instauration du traitement puis régulièrement pendant toute la durée de celui-ci. Faire de l'exercice et limiter sa consommation de sel et d'alcool.	Traiter l'HTA conformément à la pratique médicale standard. En cas d'hypertension sévère ou persistante, interrompre temporairement le traitement et/ou réduire la dose.
Thrombopénie et anémie (+++), leucopénie (++)	Une numération de la formule sanguine, incluant une numération différentielle des globules blancs, doit être réalisée si cliniquement indiquée. Apprendre aux patients à reconnaître les symptômes liés à la toxicité hématologique : fièvre, fatigue, essoufflement, ecchymoses.	Une adaptation du traitement (arrêt voire réduction de posologie) en fonction des résultats est à voir avec l'oncologue.
Augmentation de l'ALAT et de l'ASAT et de bilirubine totale	Un bilan de la fonction hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement, puis toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement puis 1 fois par mois et si cliniquement indiqué ensuite.	Une adaptation du traitement (arrêt voire réduction de posologie) en fonction des résultats est à voir avec l'oncologue.
Fatigue	Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche)	Prudence en cas de conduite de véhicule.
Diarrhée, vomissements, stomatites	Vomissements : Boire entre les repas. Eviter les aliments frais, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Diarrhées : Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Stomatites : Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Brossage des dents avec une brosse souple, en évitant les dentifrices mentholés.	Si besoin : Administration de médicaments antiémétiques et/ou anti-diarrhéiques Bains de bouche éventuels.
Hémorragies	Surveillance des signes évocateurs d'hémorragies. Les NFS et les paramètres de coagulation doivent être surveillés chez les patients ayant un risque hémorragique et chez ceux qui sont traités par des anticoagulants ou par d'autres médicaments concomitants augmentant le risque hémorragique	En cas d'hémorragie sévère nécessitant une intervention médicale en urgence, l'arrêt définitif de Stivarga® sera envisagé

Surveillance des paramètres biochimiques et métaboliques pendant le traitement par STIVARGA®.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- **Les comprimés de STIVARGA® doivent être avalés entiers, avec de l'eau après un repas léger** faible en lipides et à **heure fixe**.
- **En cas d'oubli d'une prise**, la dose doit être prise le jour même dès que vous vous apercevez de l'oubli. Ne pas prendre 2 doses le même jour pour compenser une dose oubliée. Ne pas prendre de comprimés supplémentaires en cas de vomissement après une prise.
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.
- Ne pas prendre STIVARGA® en cas de grossesse ou d'allaitement. **Une contraception efficace chez la femme et chez l'homme** devra être mise en place pendant le traitement **et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt de celui-ci**.
- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Ne pas laisser à la portée des enfants.
- Ne pas jeter les emballages, ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.
- Conseiller au hommes d'uriner en position assise.
- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).
- **Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de :**
 - douleur thoracique aiguë (pouvant irradier dans le bras gauche).
 - gonflement, rougeur et douleur de la paume des mains et de la plante des pieds)
 - douleur abdominale intense et persistante
 - signes hémorragiques : sang dans les selles ou dans les urines, maux d'estomac, toux/vomissement contenant du sang
 - signes de troubles hépatiques : coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux, urines foncées, confusion et/ou désorientation

Pour une information complète, se reporter au RCP.