

# Régorafénib

STIVARGA®

FICHE  
CONSEIL  
Professionnel

## Présentation et caractéristiques

STIVARGA® 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<sup>V600E</sup>) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR).

**Présentation :** comprimés pelliculés rose clair de 40 mg. Présenté en boîte de 3 flacons de 28 comprimés.

### Caractéristiques :

- A conserver à température ambiante, dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon fermé, avec le dessiccant à l'intérieur. Une fois le flacon ouvert, le médicament reste stable pendant 7 semaines.
- 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.

## Indications

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.
- d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib.

## Posologie et mode d'administration

### *Posologie recommandée:*

**160mg (4 cps 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.

La dose quotidienne minimale recommandée est de 80 mg et la dose quotidienne maximale de 160mg.

Les modifications de la posologie doivent être effectuées par paliers de 40 mg

Une **interruption de traitement ou une modification de la posologie** peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle.

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

## Grossesse, allaitement

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.**

## Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Syndrome main-pied	Eviter le soleil et toute exposition à la chaleur, les vêtements et les chaussures trop serrés, les pansements adhésifs, tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains. Utiliser un savon doux sans parfum. Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Appliquer une crème émolliente. Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir l'oncologue pour une adaptation posologique.
Infarctus du myocarde	Surveillance des patients présentant des antécédents de cardiopathie ischémique. Interrompre le traitement jusqu'à la résolution des troubles.
Hypertension artérielle	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 ou réduire la dose.
Thrombopénie, 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. Adaptation du traitement en fonction des résultats 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. Adaptation du traitement en fonction des résultats à voir avec l'oncologue.
Fatigue, céphalées, tremblements	Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche). Prudence en cas de conduite de véhicule.
Diarrhée	Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Anti-diarrhéique éventuel.
Vomissement, reflux gastro-œsophagien, gastro-entérite	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Antiémétique éventuel.
Stomatite, dysgueusie, bouche sèche	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Brossage des dents avec une brosse souple, en évitant les dentifrices mentholés. Humidifiez la bouche avec un vaporisateur. 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. En cas d'hémorragie sévère nécessitant une intervention médicale en urgence, l'arrêt définitif du traitement sera envisagé.
Autres	Hypothyroïdie, dysphonie, alopecie, éruption cutanée exfoliative, spasmes musculaires, douleur

Surveillance des paramètres biochimiques et métaboliques pendant le traitement. (Risque d'hypokaliémie, hypophosphatémie, hypocalcémie, hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricémie, déshydratation, protéinurie, élévation de la lipase et de l'amylase, troubles hépatiques...)

## Interactions médicamenteuses

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


Les inducteurs puissants du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, millepertuis...) et/ou les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, pamplemousse...) sont déconseillés pendant le traitement.

L'association avec des inhibiteurs puissants de l'UGT1A9 est déconseillée: 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 la **digoxine**


### Conseils à 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**.


 Se laver soigneusement les mains avant et après la 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 aux hommes d'uriner en position assise.

 En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

 **Si une prise a été oubliée, 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 prescripteur.**

 **Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de :**

- douleur thoracique aiguë
- 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*