

Fiche aide professionnel de santé

REGORAFENIB STIVARGA®

Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Forme / Présentation / Prix

- **Forme** : Comprimé pelliculé rose clair dosé à **40 mg** de forme ovale, mention « **BAYER** » gravée sur une face et « **40** » sur l'autre.

16 mm sur 7 mm



- **Présentation** : Boîte de **3 flacons** contenant 28 comprimés pelliculés chacun avec bouchon de sécurité enfant et agent dessicant.

- **Prix** : **2 553 €** la boîte de **84 comprimés** à **40 mg**, soit **30,4 €** le comprimé.

Conditions de prescription et délivrance

- Liste I.
- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Classe pharmacologique

Agent antinéoplasique.

Inhibiteur multikinase, il inhibe les protéines kinases impliquées dans:

- l'angiogénèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2),
- l'oncogénèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF et BRAF^{V600E}),
- le microenvironnement tumoral (PDGFR, FGFR).

Indication de l'AMM

- Traitement des patients atteints d'un **cancer colorectal métastatique traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles**, comme une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'un traitement par anti VEGF ou par anti-EGFR.

-Tumeurs gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressées lors d'un traitement antérieur par imatinib ou sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements (pas remboursement dans cette indication)

Posologie

La posologie recommandée est de :

- **160 mg par jour (soit 4 comprimés de 40 mg)**
- **pendant 3 semaines suivies d'un arrêt d'une semaine.**

Des adaptations posologiques sont possibles par palier de 40 mg en fonction de la tolérance, une interruption de traitement peut s'avérer nécessaire.

La dose quotidienne ne devra pas excéder 160 mg ni être inférieure à 80 mg.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers : **une fois par jour avec un grand verre d'eau, toujours à la même heure, après un repas pauvre en graisse.**

En cas d'oubli d'une prise de regorafénib, celle-ci doit être prise le jour même dès que le patient s'aperçoit de l'oubli, mais il ne doit pas doubler la dose pour compenser la prise oubliée le lendemain.

Ne pas mâcher ni broyer les comprimés.

Précaution d'emploi

- Surveillance à l'instauration du traitement et régulière :
- du bilan hématologique : NFS, plaquettes, INR (risques hémorragique et infectieux fréquents).
- des fonctions hépatiques, de l'amylase et de la lipase.
- du bilan électrolytique et TSH.
- de la tension artérielle, de la protéinurie.
- de la fonction cardiaque.

Contraception obligatoire pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après son arrêt.

Interactions médicamenteuses

- **le régorafénib est métabolisé par le cytochrome CYP3A4.**
Prendre en compte l'association à des inducteurs et des inhibiteurs du CYP :
 - Inhibiteurs CYP3A4 = antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase, érythromycine, clarithromycine, pamplemousse, réglisse...
 - Inducteurs CYP3A4 = rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, millepertuis, aprépitant, alcool, dexaméthasone...
- **Le régorafénib est également un inhibiteur de l'UGT1A1, l'UGT1A9 et de la glycoprotéine P (P-gp)** et peut donc potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance et qui sont des substrats de la P-gp (digoxine) ou de l'UGT (irinotecan).
- **Le régorafénib et ses métabolites sont soumis au cycle entéro-hépatique.** L'administration concomitante d'antibiotiques altérant la flore gastro-intestinale pourrait entraîner une diminution de l'exposition au régorafénib.
- Les patients recevant un **traitement anticoagulant oral concomitant** seront surveillés de façon plus fréquente (NFS, TP/INR) : des cas d'hémorragies ont pu être observés.
- Il est recommandé **d'interrompre** le traitement par régorafénib chez les patients devant subir une **intervention chirurgicale majeure**.
- **Attendre 3 mois** après la fin de la chimiothérapie pour réaliser des vaccinations avec **des vaccins inactivés**.

Contre-indications

- Hypersensibilité au produit ou à un excipient.
- Grossesse et allaitement.

Effets indésirables les plus fréquents **Prévention et conduite à tenir en cas :**

Syndrome mains-pieds : fréquents

Prévention = Eviter le soleil, la chaleur, les vêtements et chaussures trop serrés. Eviter les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains (jardinage).

Que faire ? Utiliser un savon neutre pour ne pas aggraver la peau ; sécher les mains et les pieds sans les frotter et appliquez une crème hydratante.

Asthénie, perte d'appétit: très fréquents

Que faire ? Recommandez une bonne hygiène de vie (alimentation saine) et du repos. Surveiller régulièrement le poids.

Diarrhées : très fréquentes

Prévention = Surveiller l'alimentation.

Que faire ? Boire suffisamment (2 litres d'eau par jour), limiter la consommation de lait, de café.

Eviter l'alcool, les boissons gazeuses, les matières grasses, les aliments riches en fibres (légumes verts, céréales, fruits...).

Privilégier les viandes blanches, les poissons maigres, le riz, les féculents, les pommes de terre, les carottes, les bananes...

Conseiller des anti-diarrhéiques (Lopéramide, etc).

Si la diarrhée persiste, contacter le médecin traitant.

Surveiller le bilan rénal et la kaliémie régulièrement (recherche de déshydratation).

Hypertension artérielle : fréquente

Un traitement par anti-hypertenseur pourra être instauré. La tension artérielle sera contrôlée avant le traitement puis au moins toutes les semaines pendant les 6 premières semaines.

Que faire ? En présence de maux de tête, de sensation de vertige, de palpitations ou de bourdonnements d'oreille, il est impératif de contacter le médecin. Prudence si conduite de véhicule

Troubles biologiques multiples : très fréquents

Que faire ? Contrôler régulièrement NFS, plaquettes, INR, bilan hépatique, ionogramme, TSH.

Prévention : Surveillance des signes évocateurs d'infection et/ou d'hémorragie, d'atteinte hépatique. Informer le patient de la nécessité d'une consultation immédiate en cas d'ictère, prurit, urines foncées, associées à une asthénie, des vomissements, des douleurs épigastriques.

Stomatite, sensation de bouche sèche : fréquents

Prévention : éviter les aliments acides, épicés, trop chauds et irritants.

Humidification de la cavité buccale avec un brumisateur.

Maintenir une bonne hygiène buccale (bains de bouche au bicarbonate de sodium).

Eviter les bains de bouche alcoolisés, les dentifrices mentholés.

Se brosser les dents avec une brosse souple après chaque repas.

Dysphonie