



Fiche Recommandation de Bonne Pratique

Thérapie ciblée orale

REGORAFENIB (Stivarga®)

Version issue des travaux des professionnels de l'ex-Nord-Pas-de-Calais

CLASSE THERAPEUTIQUE / INDICATIONS AMM

Classe thérapeutique : Le régorafénib est un agent oral de désactivation tumorale qui inhibe de façon importante de multiples protéines kinases, y compris celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogénèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR).

Indications AMM (Date initiale d'octroi : 26/08/2013 (européenne centralisée) ATU de cohorte préalable à l'AMM dans cette indication, le 29 novembre 2012) :

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.

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. 5 (Révisé le 30/07/2014).

PROFIL PATIENT

Patients à risque :

Insuffisants rénaux : Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée au niveau de l'exposition, de la sécurité ou de l'efficacité entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 60-89 mL/min/1,73 m²) et ceux présentant une fonction rénale normale. Les données de pharmacocinétiques, limitées, n'indiquent aucune différence au niveau de l'exposition chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30-59 mL/min/1,73 m²). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir également rubrique 5.2). Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

Insuffisants hépatiques : Le régorafénib est principalement éliminé par voie hépatique. Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée au niveau de l'exposition, de la sécurité ou de l'efficacité entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et ceux présentant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Les données disponibles étant limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour ces patients. Une surveillance étroite de la tolérance globale est recommandée chez ces patients.

Surveillance particulière chez les patients >80 ans : Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée en termes d'exposition, de sécurité ou d'efficacité entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes. Les patients qui présentaient un indice de performance (IP) de 2 ou plus ont été exclus des études cliniques. Les données concernant les patients ayant un IP ≥ 2 sont limitées.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION/PRESENTATION ET CARACTERISTIQUES

Modalités de Prescription : Stivarga doit être prescrit par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Prescription Hospitalière disponible en pharmacie de ville

Forme galénique détaillée : Comprimé pelliculé rose clair de forme ovale, mention « BAYER » gravée sur une face et « 40 » sur l'autre.

Présentation en boîte de 3 flacons contenant 28 comprimés chacun avec bouchon de sécurité enfant et agent dessiccant. Thermoformées en boîtes de 28 ou 56 comprimés. Comprimé pelliculé rouge ovale de 1 mg / Comprimé pelliculé rouge triangulaire de 5 mg. Taille : 16 mm sur 7 mm.

Dosage : 40 mg

Nom du laboratoire : Bayer



Si PDA (préparation des doses à administrer) respecter le conditionnement primaire. (plaquettes thermoformées)

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

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

Modalités d'administration : Stivarga doit être pris à heure fixe chaque jour. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau après un repas léger contenant moins de 30 % de lipides.

En cas d'oubli ou de vomissements : Des interruptions du traitement et/ou des diminutions de la posologie peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle. Les modifications de la posologie doivent être effectuées par paliers de 40 mg (un comprimé). La dose quotidienne minimale recommandée est de 80 mg. La dose quotidienne maximale est de 160 mg.

Suivis biologiques : contrôles du bilan hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) avant l'instauration du traitement par Stivarga et de le surveiller étroitement (toutes les deux semaines au moins) pendant les 2 premiers mois du traitement. Un contrôle régulier devra ensuite être poursuivi, au moins une fois par mois et si cliniquement indiqué.

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes qu'il prend ou qu'il souhaite prendre. Proscrire l'automédication.

Inhibiteurs (liste non exhaustive)	Inducteurs (liste non exhaustive)
AVK, inhibiteurs calciques, digitaliques, fluoro-quinolones, macrolides, antifongiques, anticonvulsifs, inhibiteurs de la pompe à protons, amiodarone, diltiazem, vérapamil, antiviraux, inhibiteurs de protéases	Anticonvulsifs : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine, Alcool (en prise chronique), Tabac, Corticoïdes à fortes doses

- Principaux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP3A4
- Puissants inhibiteurs de l'UGT1A9 tels que acide méfénamique, acide niflumique : association à éviter
- Substrats de l'UGT1A1 et de l'UGT1A9 :
- L'administration de régorafénib suivie d'une pause de 5 jours avant l'administration d'irinotécan a entraîné une augmentation d'environ 44 % de l'ASC du SN-38, un substrat de l'UGT1A1 et un métabolite actif de l'irinotécan. Une augmentation d'environ 28 % de l'ASC de l'irinotécan a également été observée. Ceci indique que l'administration concomitante de régorafénib peut augmenter l'exposition systémique aux substrats de l'UGT1A1 et de l'UGT1A9.
- 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
- L'administration concomitante d'antibiotiques altérant la flore gastro-intestinale pourrait interférer avec la circulation entérohépatique du régorafénib, ce qui pourrait entraîner une réduction de l'exposition au régorafénib
- Les séquestrants des acides biliaires tels que la colestyramine et le cholestagel peuvent interagir avec le régorafénib en formant des complexes insolubles qui pourraient impacter l'absorption (ou la réabsorption), et ainsi, potentiellement entraîner une diminution de l'exposition.



CONSEILS PRATIQUES/RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Ce médicament ne peut être pris lors d'une grossesse ou de l'allaitement.



Ce médicament est à conserver à une température < 25 °C



Lors du traitement, il est déconseillé de s'exposer au soleil.



Ne jetez pas vos médicaments à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.



Utilisez une méthode de contraception efficaces lors de votre traitement.



Ne manipulez pas ce médicament directement avec les doigts, portez des gants.



Pensez à toujours emporter vos médicaments et vos ordonnances lors de vos voyages.



En cas de consultation médicale, de soins dentaires, d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous chimiothérapie.



Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants.



La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée



Nécessite une surveillance biologique.



Ce médicament est à conserver à l'abri de lumière et de l'humidité



Pour les hommes urinez en position assise.



Conduite de véhicules et utilisation de machines déconseillées si apparition de symptômes affectant votre vision



Le traitement peut entraîner des troubles sexuels. Parlez-en à votre médecin ou à l'équipe soignante.



Respectez les règles d'hygiène lors de la prise de votre traitement.



ATTENTION CETTE FICHE EST ASSOCIEE A UNE FICHE CONSEILS DEEIE A LA PREVENTION DES EFFETS INDESIRABLES. A REMETTRE AU PATIENT ET A COMMENTER LORS DE LA DISPENSATION

QUE FAIRE EN CAS DE SIGNES D'ALERTE

SIGNES D'ALERTE

CONDUITES A TENIR (Pour le professionnel de santé)

FREQUENTS

ASTHENIE

Fréquence de grade 3 et 4 : 10%

- Repos fréquent avec bonne hygiène de vie et exercices légers
- Recherche anémie, carence en folates
- Dosage de la TSH (Hypothyroïdie iatrogène chez au moins 25% des patients)

INAPPETENCE, PERTE DE POIDS

- Fractionner son alimentation
- Prescription de compléments alimentaires

SYNDROME MAINS-PIEDS

Erythème palmoplantaire avec zones d'hyperkératose circonscrites +/- douloureuses

Fréquence de grade 3 et 4 : 17%

- Eviter les traumatismes ; chaussures confortables +/- semelles en gel
- Bain de pieds frais, pieds nus + crème hydratante
- Eviter la chaleur et le soleil
- Utilisation préventive d'une crème émolliente à 10% d'urée
- Traitement par dermocorticoïdes très forts et kératolytiques sur zones d'hyperkératose (cold cream fluide à urée 30% par ex.)

DIGESTIFS :

Diarrhée (4 à 6 selles liquides par jour)

Fréquence de grade 3 et 4 : 7%

En l'absence de retentissement sur l'état général :

- réhydrater le patient, manger des petites quantités,
- Diosmectite 1 sachet 3x/j, LOPERAMIDE* 2mg (2gel après la 1ère selle liq puis 1gel après chaque selle liq)
- Racécadotril 1gel 4x/j (à privilégier surtout quand iléostomie).

Si retentissement sur l'état général (si vomissement ou syndrome fébrile associé) :

Contactez le médecin traitant pour évaluer le niveau de gravité.

DYSPHONIE

- Rassurer le patient

HTA - THROMBO EMBOLIE

Fréquence de grade 3 et 4 : 7%

- En cas de dyspnée aiguë : **appeler le 15**
- En cas de suspicion de phlébite : appeler le médecin traitant

CUTANES :

Rash cutané, desquamation

Fréquence de grade 3 et 4 : 6%

- Photoprotection
- Utilisation quotidienne d'un syndet et d'une crème émolliente (par ex: Dexeryl)
- Traitement du rash acnéiforme (pseudo folliculite) par corticoïde local (visage y compris),
- Traitement éventuel par cyclines (vérifier les IM avec la molécule concernée)

STOMATITE MUCITE :

Aphte

- Bains de bouche : bicarbonate de sodium cf. référentiel AFSOS
- Traitement antifongique locaux (vérifier les IM)
- Lidocaïne gel

HEPATIQUES :

Augmentation des transaminases, cytolysse, ictère

Fréquence de grade 3 et 4 : 12%

- En cas de dyspnée aiguë : **appeler le 15**
- En cas de suspicion de phlébite : appeler le médecin traitant

SYNDROME HEMORRAGIQUE

Fréquence de grade 3 et 4 : 0.6%

- En cas de signe de gravité mettant en jeu le pronostic vital (hémoptysie, hématomèse, mélaena) : **appeler le 15**
- En l'absence de signe de gravité (épistaxis, gingivorragie, purpura, pétechie, rectorragie) : Contacter le médecin traitant.

OCCASIONNELS



POUR ALLER PLUS LOIN ...

1. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22.Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.
2. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, 3. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13240_STIVARGA_PIC_INS_Avis%203_CT13240.pdf
4. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf
5. Procédure AFSOS «Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites » V3 du 12.10.2011