




Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

REGORAFENIB - STIVARGA®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : Inhibiteur multi-kinases RAF, VEGFR, autres	40 mg Granulés à 20 mg (AAC)	

Indications AMM

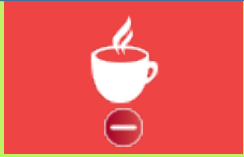





Cancer colorectal métastatique chez les patients traités antérieurement ou non éligibles aux traitements disponibles

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par l'imatinib et au sunitinib ou en cas d'intolérance à ces molécules

Carcinome hépatocellulaire (CHC) ayant progressé lors d'un traitement antérieur par sorafénib

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à prendre à heure fixe, après un repas léger			
J1 à J21, reprise à J29			
	J1	J21	J22
			J28

Posologie : **160mg x 1/jour** pendant **21 jours tous les 28 jours**, soit 4 comprimés par prise

Adaptations de dose possibles à 120mg x 1/j ou 80mg x 1/j en fonction de la tolérance

En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 12h ($t_{1/2} = 25h$)

En cas de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante

Comprimés à **avaler entiers** avec un verre d'eau, sans être écrasés, ni coupés, ni dispersés

Conservation < 25°C à l'abri de l'humidité, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

Disponible en **pharmacie de ville**

Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie

Médicament nécessitant une **surveillance particulière** pendant le traitement

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Gastro-intestinal			
Diarrhées	TRES FREQUENT	1 à 4	Alimentation pauvre en fibres avec féculents, carotte, banane et éviter fruits et légumes crus, laitages, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Nausées, vomissements	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques
Constipation	TRES FREQUENT	1 à 3	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs
Stomatites	TRES FREQUENT	1 à 3	Alimentation adaptée en évitant les aliments acides, qui collent et très salés. En prévention, utilisation d'une brosse à dent souple, d'un bain de bouche avec bicarbonate de sodium sans adjonction d'autres produits et éviter les bains de bouches avec menthol. En curatif, prescription possible de bains de bouche avec bicarbonates et antifongiques, et de topiques anesthésiants
Général			
Fatigue	TRES FREQUENT		Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager
Oedèmes périphériques	TRES FREQUENT		Surveillance de la prise de poids, habits adaptés avec vêtements, chaussettes et chaussures non serrés. Prescription possible de diurétiques
Hématologie			
Anémie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la NFS régulière
Neutropénie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la NFS régulière
Thrombopénie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la NFS régulière
Infections			
Pneumonies	TRES FREQUENT		Surveillance des signes d'alertes, notamment fièvre et frissons : consultation médicale si T° > 38,5°C Vaccination recommandée: grippe, pneumocoque. Contact avec des personnes malades à éviter
Infections des voies respiratoires supérieures	TRES FREQUENT		Surveillance des signes d'alertes, notamment fièvre et frissons : consultation médicale si T° > 38,5°C Vaccination recommandée: grippe, pneumocoque. Contact avec des personnes malades à éviter
Fièvre	TRES FREQUENT		Surveillance des signes d'alertes, notamment fièvre et frissons : consultation médicale si T° > 38,5°C Vaccination recommandée: grippe, pneumocoque. Contact avec des personnes malades à éviter
Musculo-squelettique			
Arthralgies	TRES FREQUENT		Prescription possible d'antalgiques et d'AINS
Spasmes musculaires, myalgies	TRES FREQUENT		Supplémentation possible en magnésium et oligoéléments Prescription possible d'antalgiques
Systèmes nerveux			
Céphalées	TRES FREQUENT		Prescription d'antalgiques possible
Vertiges	TRES FREQUENT		
Cutanée			
Syndrome main pied	TRES FREQUENT	1 à 3	Utilisation d'un agent hydratant et/ou de crèmes cicatrisantes sur les mains et pieds Prescription possible de crèmes kératolytiques à l'urée ou à l'acide salicylique dans les formes hyperkératosiques Prescription possible de dermocorticoïdes dans les formes inflammatoires Utilisation possible de semelles orthopédiques +/- orthèses siliconées



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Rash	TRES FREQUENT	1 à 3	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total. Prescription possible d'antibiotiques ou de corticoïdes topiques, prescription possible de cycline, d'antihistaminique ou de corticoïde par voie orale
Cardiaque			
Fibrillation auriculaire	FREQUENT		Surveillance clinique
HTA	FREQUENT	1 à 3	Mesure quotidienne de la tension après 20 min de repos. Prescription possible d'antihypertenseur. Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « [recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale](#) » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

Insuffisance hépatique : métabolisation hépatique importante, en l'absence de données, prise non recommandée en cas d'insuffisance hépatique (bilirubine > 1,5 N)

Insuffisance rénale : élimination rénale importante, aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère, en l'absence de données, prise non recommandée en cas d'insuffisance modérée, et sévère

Patients âgés : aucune adaptation de la posologie chez le sujet âgé

Autre : aucune donnée chez l'enfant



Bilan biologique

Surveillance régulière ionogramme, NFS, bilan d'hémostase, hépatique (tous les 15 jours les 2 premiers mois puis plus espacée), thyroïdien, pancréatique



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes durant le traitement et 8 semaines après
Allaitement contre-indiqué



Surveillance clinique

Surveillance régulière de la TA, surveillance des signes et symptômes cliniques d'ischémie myocardique chez les patients présentant des antécédents de cardiopathie ischémique

Métabolismes et transporteurs

	2B6	2C8	2C9	3A4/5	P-gp	UGT1A1	UGT1A9
Substrat							
Inducteur							
Inhibiteur							

Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant

Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 et de l'UGT1A9 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables**

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil
Antifongiques azolés : fluconazole, kétonazole, voriconazole, etc.
Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télichromycine, etc. (sauf spiramycine)
Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, etc.
Autre: Cimétidine
Autres [UGT1A9]: acide ménéamique, acide niflumique, levothyroxine

Conseil(s) :

Association déconseillée Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association, Diminution posologique ou interruption temporaire parfois nécessaire



Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 : **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

<p>Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone Antibiotiques : rifampicine, rifabutine Autres : efavirenz, bosentan, dexaméthasone</p>	<p>Conseil(s) : Association déconseillée Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association, Augmentation posologique parfois nécessaire</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Avec les médicaments modifiant le cycle entero-hépatique : **Diminution de l'absorption digestive et de la réabsorption**

<p>Séquestrants acides biliaires : cholestyramine Antibiotiques altérants la flore intestinale</p>	<p>Conseil(s) : Association déconseillée en l'absence d'évaluation de la pertinence clinique de l'interaction</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Interaction sur les autres médicaments : Attention avec les médicaments à marge thérapeutique étroite Sur les médicaments substrats de l'UGT1A1 et 1A9

<p>[UGT1A1] irinotecan, raltegravir [UGT1A9]</p>	<p>Conseil(s) : Surveillance des signes de surdosage et de toxicité</p>
----------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

Sur les médicaments substrats de la P-gp et BCRP

<p>[P-gp] digoxine, amiodarone, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, dexaméthasone, loperamide, ondansetron [BCRP] methotrexate</p>	<p>Conseil(s) : Surveillance des signes de surdosage et de toxicité</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteur du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Saugue

Inhibiteur du UGT : Ginkgo Biloba, Chardon Marie, Jus de Noni, Orthosiphon, Poivre noir, Thé, Valériane

Inducteur du UGT : Aubépine, Canneberge, Pissenlit, Thé

