

Fiche d'Information pour les Professionnels de Santé

STIVARGA® (régorafénib)

THERAPIE CIBLEE
Inhibiteur de Tyrosine Kinase

Laboratoire BAYER SANTE :

Tél pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

Indications principales

Cancer colorectal métastatique après échec ou intolérance ou contre-indication aux autres traitements disponibles.

GIST résistante à l'imatinib et au sunitinib (AMM américaine)

Posologie et mode d'administration

Posologie usuelle : 160mg (soit 4 cp de 40mg) en 1 prise par jour pendant 3 semaines sur 4 (soit 1 semaine d'arrêt)

A heure fixe, avec un verre d'eau, après un repas léger (<30% lipides, <550 KCal)

Des adaptations de doses entre 80mg et 160mg sont possibles selon la tolérance et la fonction hépatique.

Forme galénique - Disponibilité

Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes

Disponible en pharmacie hospitalière (rétrocession)

Forme orale : comprimé de 40mg (ovale et rose clair)

Interaction médicamenteuse et alimentaire

Augmente la concentration en Stivarga®	Diminue la concentration en Stivarga®	Stivarga® augmente la concentration ou l'effet de :
antifongiques azolés, macrolides, ritonavir (Norvir®)	antiépileptiques, dexaméthasone, rifampicine	méthotrexate, irinotécan,
pamplemousse	antibiotiques	vérapamil, digoxine, morphine, ondansétron
	millepertuis	

Surveillance

NFS + plaquettes, Bilan hépatique (Transaminases + Bilirubine), Bilan rénal (créatinémie, urée) - TSH (si signes ou atcd d'hypothyroïdie) - Tension artérielle, Protéinurie par BU - Poids - INR

Effets indésirables principaux et Conduite à tenir

TOXICITE CUTANEE & des PHANERES	Réaction Mains-Pieds (47%) Lésions <i>hyperkeratosiques</i> jaunâtres sur les zones de pression et de frottement. Evolution : fissure, desquamation, inflammation, décollement Douleur : +++	Grade 1 : Modifications cutanées mineures ou dermatite (fourmillement, rougeur, brulure, ...) sans douleur	Préventif : Détersion des zones hyperkératosiques préexistantes (pédicurie +/- crème à l'urée ou à l'acide salicylique) / Eviter les microtraumatismes (chaussettes en coton, chaussures amples, semelles permettant une meilleure répartition du poids du corps) / Application quotidienne d'une crème adoucissante hydratante Curatif : => contacter médecin hospitalier référent <u>Phase initiale</u> : crème émolliente + crème cicatrisante + Dermocorticoïdes + bains tièdes de 15 min <u>Phase d'état</u> : Idem + kératolytiques : à base d'acide salicylique ou d'urée concentrée (Xerial® 50) <u>Phase tardive</u> : crème émolliente + bains tièdes + pédicurie / podologue
	Rash – Xerose (26%)	Grade 2 : Modifications cutanées (desquamation, bulles, œdème, lésion hémorragique) ou douleurs, sans gêne fonctionnelle	
TOXICITE DIGESTIVE	Anorexie, Perte de poids (47%)	Grade 3 : Modifications cutanées associées à des douleurs et à une gêne fonctionnelle ou lésion ulcéreuse	Préventif : application quotidienne d'une crème adoucissante hydratante (Dexeryl® - Enhydrial® - Trixera®) / utilisation de savon doux sans alcool / éviter exposition solaire / porter des vêtements amples Curatif : Poursuite de la crème émolliente +/- dermocorticoïdes Si fissures : crème à l'urée + pansement hydrocolloïde Si hyperkératose : vaseline
	Diarrhée (43%)	Grade 1 : < 4 selles / jour	Préventif : Règles hygiéno-diététiques Curatif : Première intention : Lopéramide Si persistance de la diarrhée non compliquée après 48heures de lopéramide => contacter médecin hospitalier référent En cas de diarrhée compliquée (fièvre, sepsis,
		Grade 2 : 4 – 6 / jour ou D. nocturne	
		Grade 3 : >6 selles / jours + signes fonctionnels	
Grade 4 : Csq vitales			

Pour des informations exhaustives : se reporter à la monographie du médicament

Fiches d'information Stivarga® - sources : Vidal®, Dossier du CNHIM 7^{ème} éd.2013, <https://www.cancercare.on.ca/>

Validé le : 10/2014

par : ONCOPIIL

Mise à jour :

			neutropénie, vomissements grade 2, crampes, rectorragies franches, AEG ou déshydratation) => hospitalisation en urgence	
	Mucite (18%)	Grade 1 : Douleur, érythème	Préventif : Bilan état buccodentaire préthérapeutique / Bains de bouche de bicarbonate de sodium 1,4% pdt 30-60'+ règles hygiéno-diététiques Curatif : Bains de bouche de bicarbonate de sodium 1,4% + antalgiques pallier I/II (G1/2), pallier III (G>2) + paraffine sur les ulcérations Etre attentifs aux signes de surinfection	
Grade 2 : Erythème, ulcère : alim° solide				
Grade 3 : Ulcération : alim° liquide				
Grade 4 : Nécrose, saignement : alim° impossible, Csq vitales				
TOXICITE CARDIO-VASCULAIRE	Hypertension artérielle (30%)	Grade 1 : Asymptomatique transitoire, ne nécessitant pas de traitement	Préventif : surveillance de la tension artérielle Curatif : Grade 2 : mise en place d'un traitement anti-HTA Grade > 2 :=> contacter médecin hospitalier référent pour adaptation du traitement	
		Grade 2 : Récidivante, persistante, nécessitant une monothérapie		
		Grade 3 : Récurrenente, permanente, difficile à contrôler, nécessitant un traitement supplémentaire		
		Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital		
TOXICITE HEMATOLOGIQUE	Neutropénie Nadir : 1 à 2 semaines	Grade 1 : PNN : 1,5 à 1,9G/L	Préventif : Suivi hebdomadaire de la NFS, suivi T° (éviter la prise rectale), suivi des signes d'infection : T°> 38,3°C ou >38°C à 2 reprises à 1h d'intervalle, frisson, collapsus Prévention primaire ou secondaire possible par des facteurs de croissance hématopoïétiques (GCSF) de prescription hospitalière Curatif : * <u>Si Grade 1-2</u> : contacter médecin hospitalier pour diminution ou arrêt du traitement * <u>Si Grade 3-4</u> : contacter médecin hospitalier Arrêt du Stivarga® + prise T° + Recherche des critères de gravité (hypotension, hypothermie, oligoanurie), signes infectieux, bilan biologique (NFP, Créatininémie, +/- CRP) - Si pas de fièvre : surveillance - Si fièvre et « bas risque » (absence état de choc ou d'EG dégradé) : prise en charge à domicile => Antibiothérapie à large spectre (cipro ou ofloxacine + amoxicilline/ ac.clavulanique) + antipyrétique + contact quotidien + prise T° 2X /j - Si fièvre et « haut risque » : contacter médecin hospitalier ou « 15 » pour prise en charge hospitalière	
		Grade 2 : PNN : 1 à 1,4G/L		
		Grade 3 : PNN : 0,5 à 0,9G/L		
		Grade 4 : PNN < 0,5G/L		
	Thrombopénie Nadir : 2 à 4 semaines	Grade 1 : Plaquettes : 75 à 99G/L		Préventif : Suivi plaquettes, suivi des signes d'alerte : hémorragie, hématurie, pétéchies Curatif : Si grade >2 => contacter médecin hospitalier référent (transfusion culot plaquettaire, adaptation des doses)
		Grade 2 : Plaquettes : 50 à 75G/L		
		Grade 3 : Plaquettes : 25 à 50G/L		
Grade 4 : Plaquettes < 25G/L				

Pour des informations exhaustives : se reporter à la monographie du médicament

Fiches d'information Stivarga® - sources : Vidal®, Dossier du CNHIM 7^{ème} éd.2013, <https://www.cancercare.on.ca/>

Validé le : 10/2014

par : ONCOFIL

Mise à jour :