

# Stivarga (regorafenib) w CRC – zarządzanie działaniami niepożądanymi



# O czym powiedzieć pacjentowi przed rozpoczęciem leczenia<sup>1</sup>



## Upewnij się, że pacjent rozumie:

### • Znaczenie komunikacji z zespołem opieki zdrowotnej

- Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni poinformować swojego lekarza o wszelkich istniejących schorzeniach i aktualnie przyjmowanych lekach, o planowanym zabiegu chirurgicznym lub o tym, czy niedawno przeszli zabieg chirurgiczny, są w ciąży lub karmią piersią lub planują zajść w ciążę lub karmić piersią

### • Kiedy i jak przyjmować leki

- Lek STIVARGA przyjmować raz dziennie (160 mg [4×40 mg tabletki]) przez 21 dni (3 tygodnie), a następnie przerwać na 7 dni (1 tydzień). To jeden cykl leczenia. Powtarzaj ten cykl tak długo, jak zaleci lekarz

### • Gdzie i jak przechowywać tabletki

- Lek STIVARGA należy przechowywać w oryginalnej butelce w temperaturze 25°C. Niewykorzystane tabletki należy wyrzucić po upływie 7 tygodni od otwarcia

### • Co zrobić w przypadku pominięcia dawki

- Jeśli pominiesz dawkę, zażyj ją natychmiast po przypomnieniu sobie o niej w tym dniu. Nie należy przyjmować dwóch dawek tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki

### • Kiedy przerwać przyjmowanie leku

- Leczenie należy kontynuować do momentu, aż pacjent nie będzie już odnosił korzyści z leczenia lub w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności
- Lekarz może zmienić dawkę, tymczasowo przerwać leczenie lub na stałe przerwać leczenie lekiem STIVARGA, jeśli u pacjenta wystąpią określone działania niepożądane

### • Jak uzyskać dalsze informacje

- Więcej informacji można znaleźć w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania

### • Główne zdarzenia niepożądane, o których należy wiedzieć, sposoby ich zapobiegania i radzenia sobie z nimi oraz prawidłowe stosowanie wszelkich środków zapobiegawczych

- STIVARGA może powodować poważne działania niepożądane, w tym problemy z wątrobą, zakażenia, silne krwawienia, perforację jelit, zespół ręka-stopa lub ciężką wysypkę, wysokie ciśnienie krwi, zmniejszony przepływ krwi do serca/zawał serca, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS), ryzyko problemów z gojeniem się ran
- Do najczęstszych działań niepożądanych leku STIVARGA należą: ból, w tym ból brzucha, zmęczenie, biegunka, zmniejszony apetyt, zakażenia, zmiany głosu/chrypka, wzrost niektórych wyników badań czynnościowych wątroby, gorączka, zapalenie błon śluzowych, utrata masy ciała
- Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) leczeni regorafenibem, u których wystąpił ciężki HFSR, wykazali lepsze ogólne przeżycie niż pacjenci bez ciężkiego HFSR<sup>2</sup>

### • Kiedy skontaktować się z lekarzem (również w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego)

- Pacjenci muszą natychmiast zgłosić objawy występujące w trakcie leczenia swojemu lekarzowi. Pracownicy służby zdrowia i pacjenci mogą zgłaszać zdarzenia niepożądane bezpośrednio do firmy Bayer: <https://www.bayer.com/pl/pl/zgloszeniedzialanianiepozadanego>

# O czym powiedzieć pacjentowi przed rozpoczęciem leczenia<sup>1</sup>



## Poinformuj pacjenta jak:

- **Przyjmować tabletki**

- Lek STIVARGA należy przyjmować codziennie o tej samej porze, popijając wodą

- **Czego należy unikać podczas przyjmowania leku**

- Podczas przyjmowania leku STIVARGA należy unikać soku grejpfrutowego i dziurawca. Mogą one wpływać na działanie leku



Image: Shutterstock

- **Przyjmujować leki: popijając wodą, każdego dnia o tej samej porze po niskokalorycznym, niskotłuszczowym posiłku**

- STIVARGA powinna być połykana w całości, popijając wodą, codziennie o tej samej porze, po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu, zazwyczaj po śniadaniu, obiedzie lub kolacji
- Posiłek o niskiej zawartości tłuszczu zawiera mniej niż 600 kalorii i mniej niż 30% tłuszczu
- Przykładowy lekki (niskotłuszczowy) posiłek może zawierać 1 porcję płatków (około 30 g), 1 szklankę odtłuszczonego mleka, 1 grzankę z dżemem, 1 szklankę soku jabłkowego i 1 filiżankę kawy lub herbaty (520 kalorii, 2 g tłuszczu)

# Zarządzanie działaniami niepożądanymi



Monitoruj działania niepożądane w ciągu pierwszych 2 cykli lub częściej, jeśli to konieczne

| DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE                                       | DZIAŁANIA PRZED ROZPOCZĘCIEM LECZENIA                                                                                                                | REKOMENDOWANA CZĘSTOŚĆ MONITOROWANIA NA CYKL (MIESIĄC) * |   |   |   |                  |   |   |   |              |    |    |    |                  |    |    |    |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---|---|---|------------------|---|---|---|--------------|----|----|----|------------------|----|----|----|
|                                                             |                                                                                                                                                      | Cykl 1                                                   |   |   |   | Cykl 2           |   |   |   | Cykl 3       |    |    |    | Cykl 4 i później |    |    |    |
|                                                             |                                                                                                                                                      | 1                                                        | 2 | 3 | 4 | 5                | 6 | 7 | 8 | 9            | 10 | 11 | 12 | 13               | 14 | 15 | 16 |
| <b>HFSR</b>                                                 | Badanie skóry całego ciała<br>Poinformuj pacjentów o odpowiednich krokach w celu zminimalizowania lub zapobiegania HFSR                              | Co tydzień                                               |   |   |   | Co tydzień       |   |   |   | Co miesiąc   |    |    |    | Co miesiąc       |    |    |    |
| <b>Wysypka</b>                                              | Poinformuj pacjentów o możliwości wystąpienia wysypki                                                                                                | Co tydzień                                               |   |   |   | Co tydzień       |   |   |   | Co miesiąc   |    |    |    | Co miesiąc       |    |    |    |
| <b>Nadciśnienie<sup>†</sup></b>                             | Sprawdź ciśnienie krwi i kontroluj je, jeśli jest podwyższone                                                                                        | Co tydzień                                               |   |   |   | Co tydzień       |   |   |   | Co miesiąc   |    |    |    | Co miesiąc       |    |    |    |
| <b>Zaburzenia czynności wątroby (AST, ALT i bilirubina)</b> | Skontroluj parametry funkcji wątroby (sprawdź poziom AST, ALT i bilirubiny)                                                                          | W 1 i 3 tygodniu                                         |   |   |   | W 1 i 3 tygodniu |   |   |   | Co miesiąc   |    |    |    | Co miesiąc       |    |    |    |
| <b>Zmęczenie</b>                                            | Poinformuj pacjentów o prawdopodobieństwie wystąpienia zmęczenia i omów jego potencjalne negatywne skutki dla jakości życia i codziennych czynności. | Co tydzień                                               |   |   |   | Co tydzień       |   |   |   | Co 2 tydzień |    |    |    | Co 2 tydzień     |    |    |    |

\* W razie potrzeby, zgodnie z zaleceniem lekarza, kontroluj ciśnienie krwi częściej. † Jeśli to możliwe, mierz ciśnienie krwi co drugi dzień. ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; HFSR: zespół ręka-stopą; 1. De Wit M et al. Support Care Cancer. 2014;22(3):837-846. 2. Stivarga ChPL

# Ogólne zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania podczas stosowania regorafenibu



Chociaż nie ma konkretnych wytycznych dotyczących wielu działań niepożądanych, poniższa tabela przedstawia zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku działań niepożądanych związanych z regorafenibem, z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego, zespołu HFSR i nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby<sup>1</sup>

## STOPIEŃ 1

- Leczenie standardowe, bez modyfikacji dawki

## STOPIEŃ 2

- Leczenie standardowe, bez modyfikacji dawki

## STOPIEŃ 3

- Przerwać podawanie leku do stopnia  $\leq 2$ ; zmniejszyć dawkę regorafenibu o 1 poziom (poziom dawki 1, 160 mg na dobę; poziom dawki -1, 120 mg na dobę; poziom dawki -2, 80 mg na dobę)
- Jeśli toksyczność utrzymuje się na poziomie  $\leq 2$ , lekarz prowadzący może rozważyć ponowne zwiększenie dawki.
- Jeśli dawka zostanie ponownie zwiększona i toksyczność (stopnia  $\geq 3$ ) nawróci, należy wdrożyć stałe zmniejszenie dawki.

## STOPIEŃ 4

- Przerwać dawkowanie do stopnia  $\leq 2$ ; zmniejszyć dawkę regorafenibu o 1 poziom
- Można rozważyć trwałe przerwanie leczenia według uznania prowadzącego badania

# Zespół ręka-stopa



## Postępowanie w przypadku ryzyka wystąpienia zespołu ręka-stopa

- ✓ Badanie całego ciała przed rozpoczęciem leczenia<sup>1,2</sup>
- ✓ Monitorowanie objawów wcześnie i często – skupianie się na dłoniach i stopach, ale także na obszarach o dużym tarcu, uwzględniając zawód pacjenta<sup>1,2</sup>
- ✓ Zmiękczenie i usuwanie odcisków przed i w trakcie leczenia<sup>1</sup>
  - Manicure i pedicure<sup>3,4</sup>
  - Zastosowanie pumeksu do usuwania odcisków i szorstkich plam<sup>3,4</sup>
  - Moczenie stóp w letniej wodzie z dodatkiem soli Epsom<sup>3,4</sup>
- ✓ Zalecanie stosowania wkładek lub wkładek amortyzujących oraz grubych bawełnianych skarpet do ochrony stóp, a także grubych rękawic, aby zapobiec urazom i tworzeniu się odcisków.<sup>1-3</sup>
- ✓ Zalecanie pacjentom stosowanie kremu nawilżającego bez alkoholu, zwłaszcza po umyciu rąk.<sup>3</sup>
- ✓ Kremy keratolityczne można stosować oszczędnie w miejscach gdzie jest obserwowane nadmierne rogowacenie naskórka:<sup>2,3</sup>
  - Kwas salicylowy, 5–10%<sup>3</sup>
  - Kremy z mocznikiem, 10–40%<sup>3</sup>
- ✓ Kwasy alfa-hydroksylowe\* w stężeniu 5–8% można stosować w dużych ilościach dwa razy dziennie, aby zapewnić delikatny peeling chemiczny<sup>4</sup>
- ✓ Środki przeciwbólowe miejscowe, takie jak lidokaina 2–4%, można stosować w razie potrzeby<sup>2-4</sup>
- ✓ W przypadku pacjentów z HFSR stopnia 2 lub 3 według CTCAE należy rozważyć miejscowe kortykosteroidy, takie jak klobetazol 0,05%; należy unikać stosowania steroidów ogólnoustrojowych<sup>3</sup>
- ✓ W razie potrzeby zapoznaj się z ulotką dołączoną do opakowania oraz slajdem dotyczącym modyfikacji dawkowania, aby uzyskać wskazówki dotyczące przerw w dawkowaniu i/lub modyfikacji dawkowania<sup>5,6</sup>

\* Do alfa-hydrokyslawów należą kwas glikolowy, kwas cytrynowy, kwas jabłkowy, kwas winowy i kwas mlekowy. Alfa-hydrokyslawy można łatwo stosować do peelingu wszystkich rodzajów skóry, przy minimalnym ryzyku<sup>7</sup> CTCAE, Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych; HFSR, zespół ręka-stop; 1. De Wit M, et al. Support Care Cancer 2014;22:837–846; 2. Hofheinz RD, et al. Oncol Res Treat 2015;38:300–308; 3. McLellan B, et al. Ann Oncol 2015;26:2017–2026; 4. Melosky B. Asia Pac J Oncol Nurs 2016;3:58–65; 5. STIVARGA Ulotka dołączona do opakowania: informacje dla użytkownika, 6. STIVARGA ChPL; 7. Tang S-C and Yang J-H. Molecules. 2018;23:863–875

# Zarządzanie działaniami niepożądanymi - HFSR



Monitoruj działania niepożądane w ciągu pierwszych 2 cykli lub częściej, jeśli to konieczne

| Stopień          | Występowanie                                | Zalecane środki i modyfikacje dawkowania                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stopień 1</b> | Każde                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrzymać dawkę na odpowiednim poziomie i podjąć działania wspomagające w celu złagodzenia objawów</li> </ul>                                                                                                                                                    |
| <b>Stopień 2</b> | Pierwszy epizod                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszenie dawki o 40 mg (jedna tabletka)* i natychmiastowe włączenie leczenia wspomagającego</li> <li>• Jeśli pomimo zmniejszenia dawki nie nastąpi poprawa, przerwij leczenie na co najmniej 7 dni, aż do ustąpienia toksyczności do stopnia 0–1</li> </ul> |
|                  | Brak poprawy w ciągu 7 dni lub drugi epizod | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerwać terapię do momentu ustąpienia toksyczności do stopnia 0–1</li> <li>• Jeżeli to początek leczenia - zmniejszyć dawkę o 40 mg (jedna tabletka)*</li> </ul>                                                                                               |
|                  | Trzeci epizod                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerwać terapię do momentu ustąpienia toksyczności do stopnia 0–1</li> <li>• Jeżeli to początek leczenia - zmniejszyć dawkę o 40 mg (jedna tabletka)*</li> </ul>                                                                                               |
|                  | 4 epizod                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerwać całkowicie leczenie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Stopień 3</b> | Pierwszy epizod                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Natychmiast wdrożyć leczenie wspomagające. Przerwać terapię na co najmniej 7 dni, aż do ustąpienia toksyczności do stopnia 0–1</li> <li>• Jeżeli to początek leczenia - zmniejszyć dawkę o 40 mg (jedna tabletka)*</li> </ul>                                   |
|                  | Drugi epizod                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Natychmiast wdrożyć leczenie wspomagające. Przerwać terapię na co najmniej 7 dni, aż do ustąpienia toksyczności do stopnia 0–1</li> <li>• Jeżeli to początek leczenia - zmniejszyć dawkę o 40 mg (jedna tabletka)*</li> </ul>                                   |
|                  | Trzeci epizod                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerwać całkowicie leczenie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                         |

\* Jeśli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo o 40 mg (jedna tabletka) (tj. 160 mg → 120 mg → 80 mg); najmniejsza zalecana dawka dobową leku STIVARGA wynosi 80 mg. HFSR (hand-foot skin reaction), zespół ręka-stopę; 1. De Wit M et al. Support Care Cancer. 2014;22(3):837-846. 2. Stivarga ChPL

# HFSR nie jest tym samym co HFS lub wysypka plamisto-grudkowa



## HFSR

Początek objawów jest zazwyczaj wczesny (dni lub tygodnie po rozpoczęciu leczenia) i **zależy od dawki**<sup>1,2</sup>

Związany ze stosowaniem **TKI**, np. STIVARGA<sup>1</sup>

**Miejscowe zmiany** (uszkodzenia tkanek, takie jak rana lub obrzęk) w punktach tarcia/ucisku<sup>1,3</sup>

**Stopy** są bardziej dotknięte zmianami niż dłonie<sup>1,4</sup>

Zaczerwienienie skóry często objawia się **obramowaniem wokół zmian**<sup>1,3</sup>

## HFS

Początek objawów zwykle następuje później (**tygodnie i miesiące** po rozpoczęciu leczenia)<sup>1</sup>

Związane z **chemioterapeutykami**, takimi jak 5-FU, kapecytabina<sup>1</sup>

Dotyczy **dłoni/ podeszw stóp**<sup>2,4</sup>

**Dłonie** dotknięte zmianami bardziej niż stopy<sup>1,4</sup>

**Rozlane zaczerwienienie skóry**<sup>1</sup>

## Wysypka plamisto-grudkowa

Początek objawów jest zazwyczaj wczesny (w ciągu **pierwszych kilku tygodni** po rozpoczęciu leczenia)<sup>3</sup>

Związana ze stosowaniem **TKIs**, np. STIVARGA<sup>3,5</sup>

Dotyczy głównie **górnej części tułowia** i zwykle jest symetryczna<sup>5</sup>

Występuje w postaci **grudek i plamek** lub większych skupisk plamek<sup>3</sup>

# Wysypka



## Postępowanie w przypadku ryzyka wystąpienia wysypki<sup>1</sup>

- ✓ Ocenianie stanu skóry pacjenta co tydzień przez pierwsze 2 cykle, a następnie co 4 tygodnie
- ✓ Zachęcanie pacjentów do noszenia luźnej odzieży, aby zapobiec otarciom/podrażnieniom
- ✓ Zalecanie pacjentom mycie skóry nie częściej niż 2 razy dziennie i dokładne osuszanie jej czystym, miękkim ręcznikiem, aby uniknąć podrażnień.
- ✓ Zalecanie unikania bezpośredniej ekspozycji na słońce i stosowania kremu z wysokim filtrem przeciwsłonecznym (SPF 30 lub wyższym, noszenie długich spodni i rękawów)
- ✓ Zalecanie pacjentom regularnego nawilżania skóry i stosowanie kremów niezawierających substancji zapachowych ani alkoholu.
- ✓ Zalecanie pacjentom unikania narażania skóry na działanie ciepła (np. gorących pryszniców, gorących kąpiei, sauny lub suszarek do włosów)
- ✓ Zalecanie pacjentom, aby w miarę możliwości rzadziej się golili i nie golili podrażnionej skóry
- ✓ W celu leczenia wysypki, przepisywanie środków nawilżających o działaniu przeciwświądowym

# Wysypka



## Postępowanie w przypadku ryzyka wystąpienia wysypki<sup>1</sup>

- ✓ Ocenianie stanu skóry pacjenta co tydzień przez pierwsze 2 cykle, a następnie co 4 tygodnie
- ✓ Zachęcanie pacjentów do noszenia luźnej odzieży, aby zapobiec otarciom/podrażnieniom
- ✓ Zalecanie pacjentom mycie skóry nie częściej niż 2 razy dziennie i dokładne osuszanie jej czystym, miękkim ręcznikiem, aby uniknąć podrażnień.
- ✓ Zalecanie unikania bezpośredniej ekspozycji na słońce i stosowania kremu z wysokim filtrem przeciwsłonecznym (SPF 30 lub wyższym, noszenie długich spodni i rękawów)
- ✓ Zalecanie pacjentom regularnego nawilżania skóry i stosowanie kremów niezawierających substancji zapachowych ani alkoholu.
- ✓ Zalecanie pacjentom unikania narażania skóry na działanie ciepła (np. gorących pryszniców, gorących kąpiei, sauny lub suszarek do włosów)
- ✓ Zalecanie pacjentom, aby w miarę możliwości rzadziej się golili i nie golili podrażnionej skóry
- ✓ W celu leczenia wysypki, przepisywanie środków nawilżających o działaniu przeciwświądowym

# Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej



## Postępowanie w przypadku ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej

- ✓ Informowanie pacjentów o znaczeniu higieny jamy ustnej jako elementu samoopieki podczas leczenia STIVARGA<sup>1,2</sup>
- ✓ Zalecanie stosowania płynów do płukania jamy ustnej, takich jak chlorowodorek (10 ml), heksetydyna (250 ml), mykostatyna (60 ml), wodorowęglan 1 g lub chlorowodorek mepiwakainy (10 ml)<sup>1</sup>
- ✓ Jeśli pacjent odczuwa ból podczas płukania ust – włączenie leków przeciwbólowych do stosowania przed płukaniem ust (środki powlekające, lepka lidokaina 2%) lub wdrożenie podejścia systemowego zgodnie z drabiną leczenia bólu WHO<sup>1,2</sup>
- ✓ W przypadku podejrzenia zakażenia grzybiczego wdrożenie 10-dniowego leczenia nystatyną<sup>1</sup>
- ✓ Mogą wystąpić trudności z połykaniem, dlatego należy ocenić doustne przyjmowanie pokarmów i napojów przez pacjenta (unikanie twardych, cierpkich/kwaśnych, kwaśnych/pikantnych, bardzo słonych/gorących potraw)<sup>2</sup>
- ✓ W przypadku stopnia 3 lub 4 zalecanie pacjentom zwiększenie częstotliwości płukania jamy ustnej do 8–12 płukań dziennie lub co godzinę<sup>1,2</sup>. Jeśli po 7 dniach nie nastąpi poprawa, należy przerwać leczenie preparatem STIVARGA (w celu uzyskania wskazówek dotyczących przerw w dawkowaniu i/lub modyfikacji dawkowania należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania).<sup>2,3</sup>

# Zmęczenie



## Postępowanie w przypadku ryzyka wystąpienia zmęczenia

- ✓ Rutynowe diagnozowanie i ocena zmęczenia na początku terapii<sup>1</sup>
- ✓ Regularnie monitorowanie poziomu zmęczenia na początku terapii i podczas każdej wizyty<sup>1,2</sup>
- ✓ W przypadku pacjentów zgłaszających umiarkowane lub silne zmęczenie: kierowanie ich na kompleksową ocenę, obejmującą historię zmęczenia/leczenia oraz badanie fizykalne i laboratoryjne, w tym badanie czynności tarczycy.<sup>1</sup>
- ✓ Leczenie wszelkich czynników przyczyniających się do wystąpienia dolegliwości, takich jak ból, depresja, lęk, zaburzenia snu, anemia, choroby współistniejące lub nieprawidłowości tarczycy<sup>3,4</sup>
- ✓ W zależności od stopnia zaawansowania, utrzymanie lub zmniejszanie dawki leku zgodnie z wytycznymi podanymi w ulotce dołączonej do opakowania<sup>5,6</sup>
- Aktywność fizyczna<sup>1-4</sup>
  - ✓ • Podejmowanie/utrzymywanie odpowiedniego poziomu aktywności fizycznej, np. pływanie, chodzenie i podnoszenie ciężarów
- Interwencje psychospołeczne<sup>1,3,7</sup>
  - ✓ • Terapia poznawczo-behawioralna/terapia behawioralna
  - Skierowanie do specjalistów specjalizujących się w onkologii, przeszkolonych w zakresie prowadzenia interwencji opartych na danych empirycznych
- Interwencje umysłowo-fizyczne
  - ✓ • Psychostymulanty (np. metylofenidat) i inne środki wspomagające czuwanie (np. modafinil) mogą być skutecznie stosowane w leczeniu zmęczenia u pacjentów z zaawansowaną chorobą lub w trakcie aktywnego leczenia<sup>8</sup>
  - Pomocne mogą być ćwiczenia relaksacyjne i medytacyjne, takie jak uważność i joga, które można wykonywać w domu<sup>3,7</sup>

1. Hofheinz RD, et al. Oncol Res Treat 2015;38:300–308; 2. De Wit M, et al. Support Care Cancer 2014;22:837–846; 3. American Cancer Society. Managing Fatigue or Weakness. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/fatigue/managing-cancer-related-fatigue.html> (accessed May 2024); 4. Managing cancer-related fatigue. Memorial Sloan Kettering Cancer Centre. <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/managing-related-fatigue> (accessed May 2024) 5. STIVARGA Ulotka dołączona do opakowania: informacje dla użytkownika, 6. STIVARGA ChPL ; 7. American Cancer Society. Managing Distress. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/emotional-mood-changes/distress/managing-distress.html> (accessed May 2024); 8. Breitbart W and Alici Y. J Natl Compr Canc Netw. 2010;8(8):933–942

## Postępowanie w przypadku ryzyka wystąpienia biegunki

- ✓ Uświadamianie pacjentów o prawdopodobieństwie wystąpienia zmian w stolcu podczas leczenia i zalecanie im zgłaszania lekarzowi wszelkich zmian w wypróżnieniach<sup>1</sup>
- ✓ Udzielanie pacjentom porad dietetycznych w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia biegunki<sup>1,2</sup>

### Stopień 1 i 2 biegunki

- ✓ Rozważenie podania loperamidu w dawce 4 mg, a następnie 2 mg po każdym epizodzie biegunki (do 16 mg/dobę)<sup>1</sup>

### Stopień 3 i 4 biegunki

- ✓ Zalecenie wizyty u lekarza w celu przeprowadzenia badania<sup>1,2</sup>
- ✓ Podawanie oktreotyd (100–150 µg podskórnie 3 razy dziennie lub 25–50 µg/godzinę dożylnie)<sup>2</sup>
- ✓ Jeśli biegunka utrzymuje się dłużej niż 24 godziny, należy przepisać jednocześnie doustne leki przeciwbakteryjne<sup>2</sup>
- ✓ Poinstruowanie pacjentów, aby zgłaszali objawy gorączki lub zawrotów głowy po wstaniu<sup>2</sup>
- ✓ Zapoznanie się pacjenta z ulotką dołączoną do opakowania, aby uzyskać wskazówki dotyczące przerw w dawkowaniu i/lub modyfikacji<sup>3,4</sup>

## Postępowanie w przypadku ryzyka wystąpienia nadciśnienia

- ✓ Mierzenie ciśnienia krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia lekiem STIVARGA i upewnienie się, że jest ono kontrolowane, jeśli jest podwyższone<sup>1-3</sup>
- ✓ Monitorowanie ciśnienia krwi co tydzień przez pierwsze 6 tygodni leczenia, a następnie w każdym cyklu lub częściej, jeśli jest to klinicznie wskazane<sup>2</sup>
- ✓ Zachęcanie pacjentów do prowadzenia w domu dokumentacji pomiaru ciśnienia krwi<sup>1</sup>
- ✓ Poinstruowanie pacjentów, aby w przypadku wystąpienia określonych wcześniej wzrostów wartości ciśnienia skontaktowali się z zespołem opieki zdrowotnej<sup>1</sup>
- ✓ Monitorowanie ciśnienia krwi i leczenie nadciśnienia zgodnie ze standardową praktyką medyczną<sup>3</sup>
- ✓ W przypadku ciężkiego lub utrzymującego się nadciśnienia tętniczego pomimo odpowiedniego leczenia, leczenie należy czasowo przerwać i/lub zmniejszyć dawkę według uznania lekarza. Wskazówki dotyczące przerwania dawkowania i/lub modyfikacji znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania<sup>2,3</sup>
- ✓ Poinformowanie pacjentów, jakie są objawy przełomu nadciśnieniowego i co należy zrobić w przypadku jego wystąpienia<sup>1</sup>
- ✓ W przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego należy przerwać stosowanie leku STIVARGA<sup>3</sup>

# Nadciśnienie: modyfikacja dawki



| Stopień                      | NCI CTCAE V4.0                                                                                                                                                                                  | MODYFIKACJA DAWKI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stopień 1</b>             | Zdefiniowane jako stan przednadciśnieniowy (ciśnienie skurczowe 120–139 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe 80–89 mm Hg)<br>Rozważyć zwiększenie częstotliwości monitorowania ciśnienia tętniczego. | Kontynuować leczenie regorafenibem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Stopień 2 Bezobjawowe</b> | Definiowane jako nawracające lub utrzymujące się ( $\geq 24$ h) Wzrost o $>20$ mm Hg (rozkurczowe) lub do $>150/100$ mm Hg                                                                      | Rozpocząć leczenie przeciwnadciśnieniowe (w zależności od efektu) i kontynuować leczenie regorafenibem. Jeśli rozkurczowe ciśnienie krwi nie jest kontrolowane ( $\leq 100$ mm Hg) po dodaniu leczenia przeciwnadciśnieniowego, <b>zmniejszyć dawkę regorafenibu o 1 poziom</b> (poziom dawki 1, 160 mg na dobę; poziom dawki -1, 120 mg na dobę; poziom dawki -2, 80 mg na dobę) <sup>a</sup>                                                                                                            |
| <b>Stopień 2 Objawowe</b>    | Definiowane jako każdy wzrost o $>20$ mm Hg (rozkurczowe) lub do $>150/100$ mm Hg, związany z objawami                                                                                          | <b>Przerwać leczenie regorafenibem do czasu ustąpienia objawów</b> i rozkurczowego ciśnienia krwi $\leq 100$ mm Hg; Należy również leczyć pacjenta lekami przeciwnadciśnieniowymi (w dawce dostosowanej do efektu). Jeśli ciśnienie rozkurczowe nie zostanie kontrolowane $\leq 100$ mm Hg po dodaniu leków przeciwnadciśnieniowych, należy <b>zmniejszyć dawkę regorafenibu o 1 poziom</b> .                                                                                                             |
| <b>Stopień 3</b>             | Zdefiniowane jako ciśnienie skurczowe $\geq 160$ mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe $\geq 100$ mm Hg LUB $>1$ lek lub terapia bardziej intensywna niż wcześniej wskazano                           | <b>Przerwać leczenie regorafenibem do momentu ustąpienia objawów</b> i spadku ciśnienia rozkurczowego $\leq 100$ mm Hg; zwiększyć dawkę aktualnie przyjmowanych leków przeciwnadciśnieniowych/dodać dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe. Po wznowieniu leczenia regorafenibem zmniejszyć dawkę o 1 poziom <sup>b</sup> . Jeśli rozkurczowe ciśnienie krwi nie zostanie kontrolowane ( $\leq 100$ mm Hg) po dodaniu bardziej intensywnej terapii, <b>zmniejszyć dawkę o kolejny poziom</b> <sup>c</sup> . |
| <b>Stopień 4</b>             | Zdefiniowane jako zagrażające życiu następstwa (np. nadciśnienie złośliwe, przemijający lub trwały deficyt neurologiczny, przełom nadciśnieniowy)                                               | Zaprzestać trwale leczenia regorafenibem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

a. U pacjentów wymagających opóźnienia  $>4$  tygodni należy przerwać terapię. b. Jeśli ciśnienie krwi pozostaje kontrolowane przez co najmniej jeden pełny cykl, badacz może zezwolić na ponowne zwiększenie dawki według własnego uznania. c. U pacjentów wymagających  $>2$  redukcji dawki ( $<80$  mg) należy przerwać terapię NCI CTCAE, wersja 4.0, Narodowy Instytut Onkologii, Program Oceny Terapii Onkologicznej. Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych, wersja 4.0.1. De Wit M, et al. Support Care Cancer. 2014;22(3):837–846.

# Zaburzenia czynności wątroby



## Postępowanie w przypadku ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby

- ✓ Poinformowanie pacjentów, że po rozpoczęciu leczenia zaleca się rutynowe monitorowanie czynności wątroby<sup>1</sup>
- ✓ Przed rozpoczęciem leczenia lekiem STIVARGA należy wykonać badania czynnościowe wątroby (ALT, AST i bilirubina)<sup>2,3</sup>
- ✓ Monitorowanie czynności wątroby (ALT, AST i bilirubinę) co najmniej co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące leczenia.<sup>1–3</sup>
- ✓ Kontynuowanie okresowego monitorowania co najmniej raz w miesiącu lub częściej, w zależności od wskazań klinicznych<sup>2,3</sup>
- ✓ U pacjentów z podwyższonymi wynikami testów czynnościowych wątroby należy co tydzień monitorować wyniki testów czynnościowych wątroby, aż do momentu, gdy wyniki zmniejszą się do wartości mniejszej niż 3-krotność górnej granicy normy (GGN) lub wartości wyjściowej.<sup>2</sup>
- ✓ W zależności od nasilenia i utrzymywania się hepatotoksyczności objawiającej się podwyższonymi wynikami testów czynnościowych wątroby lub martwicą komórek wątrobowych, należy tymczasowo wstrzymać podawanie leku STIVARGA, a następnie zmniejszyć dawkę lub trwale przerwać podawanie leku.<sup>2</sup>

# Ogólne zaburzenia czynności wątroby: modyfikacje dawki<sup>1,2</sup>



| OBSERWOWANE WARTOŚCI ALT I/LUB AST                                                   | WYSTĘPOWANIE        | ZALECANE ŚRODKI I MODYFIKACJE DAWKOWANIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≤5 razy górna granica normy (GGN) (maksymalnie stopień 2)                            | Każde               | Kontynuować leczenie regorafenibem. Co tydzień monitorować czynność wątroby do powrotu aktywności aminotransferaz do <3 razy ULN (stopień 1) lub do wartości wyjściowej.                                                                                                                                                                                                                             |
| >5 razy ULN do ≤20 razy ULN (stopień 3)                                              | 1wystąpienie        | Przerwać leczenie regorafenibem. Co tydzień monitorować aktywność aminotransferaz do powrotu do <3 razy ULN lub do wartości wyjściowej.<br>Wznowienie leczenia: Jeśli potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem hepatotoksyczności, ponownie rozpocząć leczenie regorafenibem, zmniejszając dawkę o 40 mg (jedną tabletkę) i co tydzień monitorować czynność wątroby przez co najmniej 4 tygodnie |
|                                                                                      | Ponowne wystąpienie | Zaprzestać trwale leczenia regorafenibem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| >20 razy ULN (stopień 4)                                                             | Każde wystąpienie   | Zaprzestać trwale leczenia regorafenibem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| >3 razy ULN (stopień 2 lub wyższy) przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny >2 razy ULN | Każde wystąpienie   | Zaprzestać trwale leczenia regorafenibem<br>Co tydzień monitorować czynność wątroby do ustąpienia objawów lub do powrotu do wartości wyjściowych.<br>Wyjątek: pacjentów z zespołem Gilberta, u których występuje zwiększona aktywność aminotransferaz, należy leczyć według powyższych zaleceń względem danego zaobserwowanego zwiększenia aktywności ALT i (lub) AST.                               |

**Stivarga 40 mg tabletki powlekane. Skład:** Substancja czynna: regorafenib. Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg regorafenibu. Substancje pomocnicze: Celuloza mikrokrystaliczna, Kroskarmeloza sodowa, Magnezu stearynian, Powidon (K-25), Krzemionka koloidalna bezwodna; Otoczka: Żelaza tlenek czerwony (E172), Żelaza tlenek żółty (E172), Lecytyna (sojowa), Makrogol 3350, Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany, Talk, Tytanu dwutlenek (E171)

**Wskazania:** Produkt leczniczy Stivarga jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z 1. przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC), uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub anty-EGFR; 2. z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors, GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem; 3 z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma, HCC), którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem. **Dawkowanie i sposób podawania:** Zalecana dawka regorafenibu to 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Ostrzeżenia i środki ostrożności:** Zaleca się przeprowadzenie badań oceniających funkcję wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz dokładne jej monitorowanie (co najmniej raz na dwa tygodnie) podczas pierwszych 2 miesięcy leczenia. Następnie okresowe badania czynności wątroby powinny być wykonywane co najmniej raz na miesiąc oraz w przypadku wskazań klinicznych. U pacjentów z zespołem Gilberta może dojść do wystąpienia umiarkowanej niebezpośredniej (niesprężonej) hiperbilirubinemii. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecane jest ściśle monitorowanie bezpieczeństwa leczenia. Nie zaleca się stosowania Stivarga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C wg Childa-Pugha). W przypadku pogorszenia się zdarzeń związanych z zakażeniami należy rozważyć przerwanie leczenia Stivarga. U pacjentów ze skłonnościami do krwawień oraz przyjmujących leki przeciwkrzepliwie lub inne leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawień należy monitorować liczbę krwinek oraz parametry krzepnięcia. Zgodnie ze standardami, badania przesiewowe i późniejsze leczenie dużych żyłaków przełyku u pacjentów z marskością wątroby należy przeprowadzać zanim rozpocznie się leczenie Stivarga. W przypadku poważnego krwawienia należy rozważyć zakończenie leczenia. Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie powinni być monitorowani pod kątem objawów niedokrwienia mięśnia sercowego. U pacjentów, u których w trakcie leczenia dojdzie do niedokrwienia mięśnia sercowego oraz/lub do zawału serca należy odstawić Stivarga do czasu ich ustąpienia. Decyzja o ponownym włączeniu Stivarga powinna zostać podjęta po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka u konkretnego pacjenta. Jeśli nie dojdzie do ustąpienia niedokrwienia/zawału serca należy zakończyć stosowanie Stivarga. U pacjentów, u których wystąpi niewyjaśniony letarg lub zmiany stanu psychicznego, należy oznaczyć stężenie amoniaku i wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne. W razie potwierdzenia encefalopatii hiperamonemicznej, należy rozważyć trwałe przerwanie leczenia regorafenibem. U pacjentów, u których doszło do rozwoju zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES), zaleca się zakończenie leczenia Stivarga z jednoczesnym kontrolowaniem nadciśnienia oraz podjęciem leczenia objawowego jeśli zajdzie taka potrzeba. Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy kontrolować ciśnienie tętnicze oraz podjąć leczenie przeciwnadciśnieniowe. W przypadku ciężkiego lub przetrwałego nadciśnienia tętniczego pomimo podjętego leczenia objawowego należy czasowo przerwać leczenie i/lub zmniejszyć dawkę leku. W przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego należy zakończyć leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia Stivarga należy starannie rozważyć ryzyko wystąpienia tętniaka i/lub rozwarstwienia tętnicy u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie tętnicze lub tętniak w wywiadzie. Rozpoznanie mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) należy uwzględnić u pacjentów z niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, zmęczeniem, zmiennymi objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek i gorączką. Leczenie regorafenibem należy przerwać u pacjentów, u których rozwinie się TMA i konieczne jest natychmiastowe leczenie. Po przerwaniu leczenia zaobserwowano ustąpienie skutków TMA. U pacjentów, u których planowane jest wykonanie większych zabiegów chirurgicznych, ze względów profilaktycznych zalecane jest przerwanie leczenia oraz jego ponowne włączenie po dostatecznym wygojeniu ran. Postępowanie w przypadku zespołu ręka-stop (HFSR) może wymagać zastosowania kremów keratolitycznych oraz nawilżających. Należy rozważyć zmniejszenie dawki leku i/lub czasową przerwę w leczeniu, a w przypadku utrzymywania się zmian rozważyć zakończenie leczenia. W badaniach klinicznych pacjentów pochodzenia azjatyckiego (w szczególności Japończyków) leczonych Stivarga obserwowano większą częstość HFSR w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. Zalecane jest monitorowanie parametrów biochemicznych i metabolicznych w trakcie leczenia oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia zastępczego w razie potrzeby. W przypadku utrzymujących się lub nawracających nieprawidłowości należy rozważyć przerwę, zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia. Stivarga nie należy stosować w ciąży. Podczas leczenia Stivarga należy przerwać karmienie piersią. Ten produkt leczniczy zawiera 56,06 mg sodu w dobowej dawce 160 mg, co odpowiada 3% maksymalnego zalecanego dziennego spożycia wg WHO, równego 2 g sodu dla osoby dorosłej. Każda dawka dobowo 160 mg zawiera 1,68 mg lecytyny (pochodzącej z soi). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów, którzy przerwali leczenie sorafenibem z powodu toksyczności lub tolerują tylko niską dawkę (<400 mg na dobę). **Działania niepożądane:** Bardzo często: zakażenie, małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu i przyjmowania pokarmów, krwotoki (zgłaszano przypadki śmiertelne), nadciśnienie tętnicze, dysfonia, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zespół ręka-stop, wysypka, osłabienie/zmęczenie, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych, utrata masy ciała. Często: leukopenia, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia, odwodnienie, ból głowy, drżenie, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, nieżyt żołądka i jelit, łysienie, sucha skóra, wysypka złuszcząca, skurcze mięśni, białkomocz, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, nieprawidłowy INR. Niezbyt często: reakcja nadwrażliwości, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, przełom nadciśnieniowy, perforacja przewodu pokarmowego (zgłaszano przypadki śmiertelne), przetoka przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, ciężkie uszkodzenie wątroby (zgłaszano przypadki śmiertelne), zaburzenia paznokci, rumień wielopostaciowy. Rzadko: rogowiak kolczystokomórkowy/rak kolczystokomórkowy skóry, mikroangiopatia zakrzepowa, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Częstość nieznana: tętniak i rozwarstwienie tętnicy, encefalopatia hiperamonemiczna. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. **Podmiot odpowiedzialny:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Niemcy. **Decyzja Komisji Europejskiej:** Stivarga – Regorafenib - EU/1/13/858. **Informacji udziela:** Bayer Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, tel.: (22) 572 35 00, fax (22) 572 35 55. Wersja i data zatwierdzenia: V15/07.2025/JC. **Przed przepisaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Działania niepożądane należy zgłaszać za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPL, WMiPB, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 4822492301, Faks: + 48224921309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> . Działania niepożądane można również zgłaszać do Bayer Sp. z o.o.**