

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 170, cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM

A. CARCINOM HEPATOCELULAR

I. Indicatia terapeutică

A. Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- vârstă ≥ 18 ani
- Carcinom hepatocelular confirmat histologic sau citologic, sau diagnosticul non invaziv al carcinomului hepatocelular, în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroza
- Pacienți cu stadiu BCLC B sau C, ce nu pot beneficia de tratament prin rezecție, transplant hepatic, ablație locală, chimio-embolizare sau Sorafenib
- Esec al tratamentului anterior cu Sorafenib
- Toleranță bună la tratamentul anterior cu Sorafenib, definită prin administrarea unei doze superioare sau egale de 400 mg pe zi, în timpul a cel puțin 20 din ultimele 28 zile ce au precedat oprirea tratamentului cu Sorafenib
- Funcție hepatică conservată (în opinia medicului curant)
- Parametri hematologici, hepatici, renali și de coagulare adecvați (în opinia medicului curant)
- status de performanță ECOG – 0, 1

2. Criterii de excludere

- transplant hepatic anterior sau candidat la transplant hepatic
- tratament sistemic anterior al Carcinomului hepatocelular, exceptând Sorafenib
- oprirea definitivă a tratamentului cu Sorafenib din cauza toxicității legate de Sorafenib
- afectare cardiacă (în opinia medicului curant)
- insuficiență hepatică scor Child-Pugh B sau C

III. Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Pentru modificări recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picior (RCMP) / sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară – se găsesc în RCPul produsului.

Regorafenib trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficiența hepatică

Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT, Bilirubina totală)
- Alte analize de biochimie (creatinina; uree; ionograma serică, INR)
- Examen sumar de urină / efectuarea de bandelele pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);

Criterii pentru intreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atât timp cât va tolera tratamentul, până la :

- ***Esecul tratamentului*** (pacienții cu progresie radiologică)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorința pacientului*** de a întrerupe tratamentul

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant)

Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranței globale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți, iar expunerea poate fi crescută la acești pacienți.

Infecții

Regorafenib a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor, dintre care unele au fost letale. În cazurile de agravare a infecției, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Regorafenib.

Hemoragie

În cazul sângerării severe care necesită intervenție medicală urgentă, trebuie luată în considerare oprirea permanentă a administrării Regorafenib.

Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal

Este recomandată întreruperea tratamentului cu Regorafenib la pacienții care dezvoltă perforații sau fistule gastrointestinale.

Ischemie cardiacă și infarct

La pacienții care prezintă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se recomandă întreruperea tratamentului cu Regorafenib până la remisie. Decizia reînceperii tratamentului cu Regorafenib trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor și a riscurilor potențiale pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Regorafenib trebuie oprită definitiv.

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariției unei crize hipertensive.

Anevrisme și disecții arteriale

Înainte de începerea administrării Regorafenib, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Femei aflate la vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Regorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă și a riscului pentru făt.

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

B. TUMORI GASTROINTESTINALE

I. Indicatia terapeutica

Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastatice, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere in tratament

- vârsta ≥ 18 ani
- GIST nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic
- Imatinib și sunitinib ca regimuri anterioare de tratament, cu progresia bolii sau intoleranță la imatinib, precum și progresia bolii sau intoleranță la sunitinib
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță (în opinia medicului curant)
- Status de performanță ECOG 0, 1

2. Criterii de excludere

- Sarcină/alăptare
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Diateză hemoragică
- Insuficiență hepatică clasa Child-Pugh C

III. Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz

de vărsături după administrarea regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Modificările recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picior (RCMP) /sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară și în cazul valorilor anormale ale testelor funcționale hepatice legate de administrarea medicamentului se regăsesc în RCP-ul produsului.

Regorafenib trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficienta hepatica

Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT), bilirubina totală
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serică, INR)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandete pentru determinarea proteinuriei
- TSH la momentul inițial, apoi la fiecare 12 săptămâni
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen și pelvis – dacă nu a fost efectuată în ultimele 3 luni).

Criterii pentru intreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atât timp cât va tolera tratamentul, până la :

- ***Eșecul tratamentului*** (pacienții cu progresie radiologică)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorința pacientului*** de a întrerupe tratamentul

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant)

Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranței globale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți, iar expunerea poate fi crescută la acești pacienți.

Infecții

Regorafenib a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor, dintre care unele au fost letale. În cazurile de agravare a infecției, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Regorafenib.

Hemoragie

În cazul sângerării severe care necesită intervenție medicală urgentă, trebuie luată în considerare oprirea permanentă a administrării Regorafenib.

Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal

Este recomandată întreruperea tratamentului cu Regorafenib la pacienții care dezvoltă perforații sau fistule gastrointestinale.

Ischemie cardiacă și infarct

Pacienții cu cardiopatie ischemică în antecedente trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor clinice de ischemie miocardică. La pacienții care prezintă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se recomandă întreruperea tratamentului cu Stivarga până la remisie. Decizia reînceperii tratamentului cu Stivarga trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor potențiale pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Stivarga trebuie oprită definitiv.

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariției unei crize hipertensive.

Anevrisme și disecții arteriale

Înainte de începerea administrării Regorafenib, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiunea arterială sau antecedente de anevrism.

Femei aflate la vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârstă fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Regorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă și a riscului pentru făt.

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

Interacțiuni cu alte medicamente

Regorafenib interacționează cu mulți alți agenți – este necesară verificarea interacțiunilor medicamentoase.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”