



מרץ 2018

רופא/ה נכבד/ה,
רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון:
STIVARGA
סטיורגה
Film coated tablets
Regorafenib 40 mg

חברת באייר מתכבדת להודיעכם כי משרד הבריאות אישר תוספת התוויה לתכשיר שבנדון לטיפול בסרטן הכבד (Hepatocellular carcinoma-HCC) בחולים מבוגרים שטופלו בעבר בתרופה אנטי-סרטנית אחרת (סוראפניב). כמו כן העלונים לרופא ולצרכן עודכנו.

ההתוויות המאושרות לתכשיר:

Stivarga is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with:
-metastatic colorectal cancer (CRC) who have been previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy and if KRAS wild-type, an anti-EGFR therapy.
-locally advanced, unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) who have been previously treated with imatinib mesylate and sunitinib malate.
-hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib.

בהודעה זו כלולים עידכונים מהותיים בלבד. בפירוט שלהלן מופיע, מתוך כל פרק ששונה בעלונים, רק המידע שהתעדכן. תוספת טקסט מסומנת בקו תחתון. מחיקת טקסט מסומנת בקו חוצה.

העדכונים בעלון לרופא

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Stivarga is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with:
-metastatic colorectal cancer (CRC) who have been previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy and if KRAS wild-type, an anti-EGFR therapy.
~~Stivarga is indicated for the treatment of patients with~~ locally advanced, unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) who have been previously treated with imatinib mesylate and sunitinib malate.
- hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib.

4.2 Posology and method of administration

...



Paediatric population

There is no relevant use of Stivarga in the paediatric population in the indication of metastatic colorectal cancer.

The safety and efficacy of regorafenib in patients below 18 years of age in the indication gastrointestinal stromal tumors (GIST) have not been established. No data are available. There is no relevant use of Stivarga in the paediatric population in the indication of hepatocellular carcinoma.

...

4.4 Special warnings and precautions for use

...

Infections

Stivarga has been associated with an increased incidence of infection events, some of which were fatal (see section 4.8). In cases of worsening infection events, interruption of Stivarga treatment should be considered

Haemorrhage

Stivarga has been associated with an increased incidence of haemorrhagic events, some of which were fatal (see section 4.8). Blood counts and coagulation parameters should be monitored in patients with conditions predisposing to bleeding, and in those treated with anticoagulants (e.g. warfarin and phenprocoumon) or other concomitant medicinal products that increase the risk of bleeding. . Screening for and subsequent treatment of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis should be performed as per standard of care before starting treatment with Stivarga. In the event of severe bleeding necessitating urgent medical intervention, permanent discontinuation of Stivarga should be considered.

...

Disease-specific precautions – Hepatocellular carcinoma (HCC)

In the pivotal placebo-controlled phase III study, patients received prior therapy with sorafenib. There is insufficient data on patients who discontinued sorafenib therapy due to sorafenib-related toxicity or only tolerated a low dose (< 400 mg daily) of sorafenib. The tolerability of Stivarga in these patients has not been established.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The overall safety profile of Stivarga is based on data from more than 4,800 treated patients in clinical trials including placebo-controlled phase III data for 636 patients with metastatic colorectal cancer (CRC), 132 patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST) and 374 patients with hepatocellular carcinoma (HCC).

The safety profile of regorafenib in these studies was consistent with the safety results of a phase III B study conducted in 2872 patients with metastatic colorectal cancer whose disease had progressed after treatment with standard therapies.

The **most serious** adverse drug reactions in patients receiving Stivarga are severe liver injury, haemorrhage, and gastrointestinal perforation and infection.

The **most frequently** observed adverse drug reactions ($\geq 30\%$) in patients receiving Stivarga are pain, hand foot skin reaction, asthenia/fatigue, diarrhoea, decreased appetite and food intake, hypertension and infection.



Table 3: Adverse drug reactions (ADRs) reported in clinical trials in patients treated with Stivarga

Very common:

Infections and infestation: Infection*

* fatal cases have been reported

...

Hepatobiliary disorders: Increase in transaminases

Common

Dehydration

Headache

Alopecia

Muscle spasms

Uncommon

Pancreatitis

...

פרק זה עורך בצורה נרחבת, אנא ראה/עלון לרופא לעדכונים נוספים תחת הסעיפים הבאים:

- Description of selected adverse reactions
- Table 4: Treatment-emergent laboratory test abnormalities reported in placebo-controlled phase III trials in patients with metastatic CRC (CORRECT), GIST (GRID) and HCC (RESORCE).

העדכונים בעלון לצרכן

1) למה מיועדת התרופה?

סטיוורגה מיועדת לטיפול במצבים הבאים:

- סרטן של המעי הגס או החלחולת (רקטום) אשר התפשט לאזורים אחרים בגוף, בחולים שטופלו בעבר בכימותרפיה על בסיס פלואורופירימידין, אוקסליפלטין ואירינוטקאן, טופלו בעבר בנוגד VEGF ובמידה ומדובר ב-KRAS-wild-type, טופלו בעבר בנוגד EGFR.

- גידול במשתית מערכת העיכול (Gastrointestinal stromal tumors- GIST), שהינו סוג מסוים של סרטן הקיבה והמעי, שלא ניתן לנתחו או שהתפשט לאזורים אחרים בגוף, בחולים שטופלו בעבר בתרופות אנטי-סרטניות אחרות (אימאטיניב וסוניטיניב).

- סרטן הכבד (Hepatocellular carcinoma-HCC) בחולים שטופלו בעבר בתרופה אנטי-סרטנית אחרת (סוראפיניב).

קבוצה תרופוטית: סטיוורגה שייכת לקבוצת תרופות אנטי-סרטניות הנקראת מעכבי פרוטאין קינאז. פרוטאין קינאז היא קבוצת אנזימים האחראים על תהליכים בתא. סטיוורגה משמשת לטיפול בסרטן על-ידי האטת הגדילה וההתפשטות של תאים סרטניים ועל-ידי ניתוק אספקת הדם שמאפשרת לתאי הסרטן לגדול.

2) לפני השימוש בתרופה

לפני הטיפול בסטיוורגה ספר לרופא אם:



- אתה סובל מזיהום המלווה בסימנים כגון חום גבוה, שיעול חמור עם או ללא הפרשת ליחה מוגברת, כאב גרון חמור, קוצר נשימה, כאב/ תחושת צריבה בזמן הטלת שתן, הפרשה או גירוי נרתיקי (וגינאלי) לא רגילים, אודם, נפיחות ו/או כאב באחד מחלקי גופך. יתכן כי הרופא יפסיק לך את הטיפול בסטיוורגה באופן זמני.

4) תופעות לוואי

תופעות הלוואי החמורות ביותר, שבהן נצפה מוות, הן: בעיות חמורות בכבד, דימום, זיהומים מערכת העיכול וזיהום. יש לפנות מיד לרופא במקרים הבאים:

- זיהום: הטיפול בסטיוורגה עלול להוביל לסיכון מוגבר לזיהומים, בייחוד זיהומים במערכת השתן, באף, בגרון ובריאות. הטיפול בסטיוורגה עלול גם להוביל לסיכון מוגבר לזיהומים פטרייתיים של רקמות ריריות, העור או הגוף. פנה מיד לקבלת עזרה רפואית אם אתה חווה את התסמינים הבאים:

- חום גבוה
 - שיעול חמור עם או ללא הפרשת ליחה מוגברת.
 - כאב גרון חמור.
 - קוצר נשימה.
 - כאב/ תחושת שריפה בזמן הטלת שתן.
 - הפרשה או גירוי נרתיקי לא רגילים.
 - אודם, נפיחות ו/או כאב באחד מחלקי גופך
- אלו עלולים להיות סימנים של זיהום.

תופעות לוואי נוספות

תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common) (עלולות להשפיע על יותר מ-1 מתוך 10 משתמשים):

- שינוי באנזימים המיוצרים על-ידי הכבד שעלולים לסמן פגיעה בו (עליה בטרנסאמינזות)

תופעות לוואי שכיחות (common) (עלולות להשפיע על עד 1 מתוך 10 משתמשים):

- התייבשות (איבוד נוזלים)

- התכווצות שרירים פתאומית, לא רצונית (ספאזם)

תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) (עלולות להשפיע על עד 1 מתוך 100 משתמשים):

- דלקת בלבלב המאופיינת בכאב באיזור הקיבה, בחילה, הקאה וחום (פנקריאטיטיס)

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp>

ניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת באייר ישראל, רח' החרש 36 הוד השרון, טלפון: 09-7626700.

בברכה,

באייר ישראל