

INTERACCIONES DE Regorafenib (STIVARGA) CON OTROS MEDICAMENTOS



Efecto de los inductores potentes de CYP3A4 en Regorafenib: Evite los inductores fuertes de CYP3A4

La co-administración de un potente inductor de CYP3A4 (rifampicina) con una dosis única de 160 mg de Stivarga disminuyó la media de la exposición de regorafenib y aumentó la media de la exposición del metabolito activo M-5, y no dio lugar a ningún cambio en la media la exposición del metabolito activo M-2. Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, y la hierba de San Juan) [ver Farmacología clínica (12.3)].

Efecto de inhibidores potentes de CYP3A4 en Regorafenib: Evite los inhibidores fuertes de CYP3A4

La co-administración de un inhibidor potente de CYP3A4 (ketoconazol) con una dosis única de 160 mg de Stivarga Aumentó la media de la exposición de regorafenib y la disminuyo la media de la exposición de los metabolitos activos M-2 y M-5. Evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, zumo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina, y el voriconazol)

INTERACCIONES DE Regorafenib (STIVARGA) CON OTROS MEDICAMENTOS

METABOLISMO

Regorafenib es metabolizado por el CYP3A4 y UGT1A9. Los principales metabolitos circulantes de regorafenib medidos en estado de equilibrio en el plasma humano son M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil), ambos tienen similares concentraciones de actividad farmacológica in vitro y en estado estacionario como regorafenib. M-2 y M-5 se unen fuertemente a las proteínas (99,8% y 99,95%, respectivamente).

INTERACCIONES

En la detección in vitro sobre las enzimas del citocromo P450: Estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos o recombinantes mostraron que **regorafenib inhibe** eficazmente las enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4 y CYP2C19 con R1 valores > 1,1, **M-2 inhibe** CYP2C9, CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6 y R1 con valores > 1.1 y **M-5 inhibe** CYP2C8 R1 con un valor > 1.1. En estudios in vitro con hepatocitos humanos primarios mostraron que no se espera que regorafenib induzca CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 y CYP3A4.

En la detección in vitro de uridina difosfato glucuronosiltransferasas: Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos mostraron que regorafenib, M-2 y M-5 inhiben competitivamente UGT1A9 y UGT1A1 a concentraciones terapéuticamente relevantes.

En la detección in vitro de los portadores: regorafenib datos in vitro mostraron que es un inhibidor de la ABCG2 (cáncer de mama, resistencia a la proteína) y ABCB1 (P-glicoproteína).

Efecto de inductores potentes del CYP3A4 sobre Regorafenib: Veintidós hombres sanos recibieron una dosis única de 160 mg de Stivarga por sí solos y, a continuación 7 días después de comenzar la rifampicina. La rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, se administró a una dosis de 600 mg al día durante 9 días. **El AUC media de regorafenib disminuyó en un 50% y la media de AUC de M-5 aumentó un 264%.** Sin cambios en la media AUC de M-2.

Efecto de inhibidores potentes de CYP3A4 en Regorafenib: Dieciocho hombres saludables recibieron una dosis única de 160 mg de Stivarga solo y luego 5 días después de iniciar el ketoconazol. El ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, se administró a una dosis de 400 mg al día durante 18 días. **El AUC media de regorafenib aumentó un 33% y el AUC medio de M-2 y M-5 disminuyó en un 93%.**

Efecto de regorafenib sobre un sustrato de UGT1A1: Once pacientes recibieron combinación con irinotecán, contiene Stivarga con quimioterapia a

una dosis de 160 mg. ***El AUC media de irinotecan Aumento del 28% y el AUC de SN- 38 aumentó en un 44%*** cuando se administró irinotecán 5 días después de la última de las 7 dosis diarias de Stivarga.

ELIMINACIÓN

Después de una sola dosis oral de 160 mg de Stivarga, la media geométrica (intervalo) semividas de eliminación para regorafenib y el M-2 metabolito en plasma son 28 horas (de 14 a 58 horas) y 25 horas (de 14 a 32 horas), respectivamente. M-5 tiene una más largo vida media (rango), vida media de 51 horas (de 32 a 70 horas) para la eliminación.

Aproximadamente el 71% de una dosis radiomarcada fue excretada en las heces (47% como compuesto original, 24% en forma de metabolitos) y 19% de la dosis se excretó en la orina (17% como glucurónidos) Dentro de los 12 días después de la administración de una solución oral radiomarcada a una dosis de 120 mg.

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de regorafenib, M-2 y M-5 se evaluaron en 14 pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) y 4 pacientes con HCC tuvieron insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), y 10 pacientes con tumores sólidos tuvieron insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). La función hepática fué normal después de la administración de una dosis única de 100 mg de Stivarga.

No se observaron diferencias clínicamente importantes en la exposición media de regorafenib, M-2 o M-5 en pacientes con insuficiencia renal leve o insuficiencia hepática moderada, en comparación con los pacientes con función hepática normal. La farmacocinética de regorafenib, no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de regorafenib, M-2 y M-5 se evaluaron en 10 pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60 - 89 pacientes mL / min) y 18 con función renal normal tras la administración de Stivarga a una dosis de 160 mg al día durante 21 días. No se observaron diferencias en la exposición media en estado estacionario de regorafenib, M-2 o M-5 en pacientes con insuficiencia renal leve en comparación con pacientes con función renal normal. Datos farmacocinéticos limitados están disponibles en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-59 ml / min). La farmacocinética de regorafenib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal.

FUENTE

PAGINA OFICIAL

<http://www.stivarga-us.com/index.html>