

Regorafenib + Rifampicine

M 1142A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Stivarga	regorafenib	regorafenib: afname AUC met 50% en Cmax 20% actieve metaboliet M-5: toename AUC 3-4x, Cmax >4x actieve metaboliet M-2: toename Cmax 58%, geen wijziging AUC Regime: rifampicine 600 mg gedurende 9 dagen, enkelvoudige dosis regorafenib 160 mg op dag 7	2A
Stivarga prescribing Information USA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203085lbl.pdf . Geraadpleegd 26-10-2012	regorafenib + rifampicine	afname AUC regorafenib met 50% en toename AUC actieve metaboliet M-5 met 264%. Geen verandering AUC actieve metaboliet M-2. Regime: rifampicine 600 mg/dag gedurende 9 dagen, regorafenib 160 mg op dag 7 bij 22 vrijwilligers. GIC: geen advies voor dosisaanpassing.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Stivarga	regorafenib + CYP3A4-inductoren	Sterke CYP3A4-inductoren (oa fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, hypericum) dienen te worden vermeden, of er dient een keuze voor een ander gelijktijdig te gebruiken geneesmiddel, met minimaal of geen potentieel voor het induceren van CYP3A4, te worden overwogen.

Opmerkingen

Werkgroep Oncolytica-interacties: 'netto effect' van afname van de nib met de toename van de actieve metaboliet is nog niet bekend. Maar signaal wel gewenst. Deze 2 nibben apart zetten.

Hansten, Stockley, PubMed: geen informatie, ook niet voor overige inductoren.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA Onco	Ja	Ja	28 november 2012

Vandetanib + Rifampicine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Martin P ea Drugs RD 2011;11:37-51. doi: 10.2165/11586980-000000000-00000. gls = geometric least square	vandetanib + rifampicine	- vandetanib: afname AUC met 40% (GLS mean ratio [vandetanib+rifampicine/vandetanib] 0.60). Cmax geen significante verandering - N-desmethylvandetanib: toename AUC met 266% en Cmax met 414.3% - vandetanib N-oxide: zeer lage blootstelling tov vandetanib, maar wel toename icm rifampicine Auteurs: it may be appropriate to avoid coadministration of potent CYP3A4 inducers. Regime: vandetanib 300 mg 1x op dag 1 en 10; rifampicine 600 mg/dag op dag 1-31, 18 vrijwilligers	3A
SPC Caprelsa	vandetanib + rifampicine	afname blootstelling vandetanib met 40% bij combinatie met rifampicine. → GIC: getallen uit Martin 2011 Scientific discussion: geen aanvullende informatie	2A

Overig	Stof	Effect
EPAR/SPC Caprelsa	vandetanib + inductoren	Vermijd combinatie met rifampicine en andere krachtige CYP3A4-inductoren Vandetanib wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 (11%) en de mono-oxygenase-enzymen FMO1 en FMO3 (1.4%). N-desmethyl vandetanib (10% gevormd) en vandetanib N-oxide (<2% gevormd) zijn even actief als vandetanib. N-desmethyl vandetanib draagt 10% bij aan de overall werking. Dit kan toenemen tot 43% bij gebruik van rifampicine.

Opmerkingen

Werkgroep Oncolytica-interacties: 'netto effect' van afname van de nib met de toename van de actieve metaboliet is nog niet bekend. Maar signaal wel gewenst. Deze 2 nibben apart zetten.

Caprelsa product information USA: geeft ook geen advies voor dosisaanpassing bij combinatie met 'sterke' inductoren, maar stelt 'avoid'. Geraadpleegd 26-7-2012.

Hansten, Stockley, PubMed: geen informatie, ook niet voor overige inductoren.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA Onco	als A		