

Neue Arzneimittel

Beilage Wissenschaftliche Beratung: Prof. Dr. Dr. Ernst Mutschler Frankfurt/Main
Redaktion: Dr. Bettina Hellwig (verantwortlich)

ZYTOSTATIKUM

Regorafenib

Kinasehemmer zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Der Multikinasen-Inhibitor Regorafenib (Stivarga®) ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom bestimmt, wenn diese bereits mit den derzeit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder sich diese Optionen als nicht geeignet erweisen. Diese umfassen eine Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF- und eine Anti-EGFR-Therapie.

Wirkungsmechanismus

Regorafenib ist ein orales Tumortheraeutikum, das zahlreiche Proteinkinasen wirksam blockiert, einschließlich solcher, die an der Tumorangio-genese (VEGFR1, -2, -3, Tie2), der Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) und der Tumor-Mikroumgebung (PDGFR, FGFR) beteiligt sind. In präklinischen Studien zeigte Regorafenib bei einer Vielzahl von Tumormodellen, einschließlich kolorektaler Tumormodelle, eine starke, gegen Tumoren gerichtete Aktivität, die sowohl durch seine antiangiogenen als auch seine antiproliferativen Wirkungen vermittelt wird. Zusätzlich zeigte Regorafenib in vivo antimetastatische Wirkungen. Wichtige humane Metaboliten (M-2 und M-5) wiesen im Vergleich zur Mut-

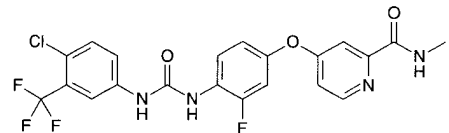
tersubstanz eine ähnliche Wirksamkeit in In-vitro- und In-vivo-Modellen auf.

Pharmakokinetik

- **Resorption:** Regorafenib wird gut resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden drei bis vier Stunden nach der Einnahme der Tabletten erreicht.
- **Metabolismus:** Regorafenib wird hauptsächlich in der Leber durch oxidative Verstoffwechslung durch CYP3A4, aber auch mittels Glucuronidierung durch UGT1A9 metabolisiert.
- **Elimination:** Nach oraler Anwendung lag die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Regorafenib und seinem Metaboliten M-2 im Plasma in verschiedenen Studien zwischen 20 und 30 Stunden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten M-5 wurde mit ungefähr 60 Stunden (zwischen 40 und 100 Stunden) ermittelt.
- **Exkretion:** Ungefähr 90% der radioaktiv markierten Dosis wurden innerhalb von zwölf Tagen nach der Anwendung ausgeschieden, wobei etwa 71% der Dosis mit den Fäzes (47% als Muttersubstanz, 24% als Metaboliten) und etwa 19% der Dosis mit dem Urin in Form von Glucuroniden ausgeschieden wurden.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene tägliche Dosis Regorafenib bei Erwachsenen beträgt 160 mg, das sind vier Tabletten. Die Einnahme der Tabletten sollte unzerkaut mit Wasser nach einer fettarmen (< 30% Fett) Mahlzeit jeweils zur gleichen Tageszeit erfolgen.



Regorafenib. Bezeichnung nach IUPAC: 4-[4-({[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl] carbamoyl}amino)-3-fluorphenoxy]-N-methylpyridin-2-carbamid.

Ein Einnahmezyklus besteht aus vier Wochen. Drei Wochen lang werden die Tabletten in der empfohlenen Dosierung eingenommen, dann folgt eine Woche Einnahmepause. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, wie ein Nutzen besteht oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.