

Melfalan + Ciclosporine

M851

HDM = high dose melfalan

GVHD = graft-versus-host-disease

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)
Hansten apr.2005	428	1		= Stockley p. 1038 ref 1.
Stockley ed. 8	1038	1 = Morgenstern GR. Lancet 1982;ii: 1342.		17 patiënten krijgen melfalan 140-250 mg/m ² (bolus) met geforceerde diurese, 1-4 dagen later gevolgd door allogene beenmergtransplantatie en ciclosporine 12,5 mg/kg/dag, oraal. Ernstige nierfalen (plasma ureum >30 mmol/l en/of plasma creatinine >400 µmol/l) bij 13 patiënten (76%); 5 patiënten moesten peritoneale of hemodialyse ondergaan. Geen of matige vermindering nierfunctie (plasma ureum <11 mmol/l en/of creatinine <200 µmol/l) bij 2 patiënten. Geen verandering in nierfunctie bij 7 patiënten met dezelfde behandeling, maar zonder ciclosporine. Geen significante verschillen gevonden tussen ciclosporinespiegels bij patiënten met melfalan en patiënten met radiotherapie. Auteurs suggereren dat de interactie tussen melfalan en ciclosporine direct op de nier gericht is en absorptie/metabolisme van ciclosporine geen rol speelt. → GIC: beschreven nefrotoxiciteit kan gevolg zijn van bijwerking ciclosporine. Geen interactiestudie, geen onderbouwing voor de interactie.
	1038	2 = Dale BM. Transplant Proc 1985;17:1711-3.		4 patiënten op HDM (220 mg/m ²) ondergaan beenmergtransplantatie, profylaxe GVHD met ciclosporine 12.5 mg/dag van dag -1 t/m +5, vervolgens 6.25 mg/dag. Nefrotoxiciteit bij patiënt 2, ciclosporine tijdelijk gestaakt van dag +19 t/m +24 en herstart met 3.25 mg/dag; bij patiënt 1 is de dosis ciclosporine verlaagd met 5% per week vanaf dag +49. Pretransplantatie krijgen alle patiënten HDM (220 mg/m ²), 2 patiënten krijgen tevens cyclofosfamide, 1 patiënt krijgt tevens cyclofosfamide en cytarabine ('ARA-C'). Bijwerkingen: HDM gaf lichte mucositis bij alle 4 patiënten. Nefrotoxiciteit bij patiënt 2, waarschijnlijk tgv interactie ciclosporine en melfalan, waarbij melfalan de nefrotoxiciteit van ciclosporine potentieert. → GIC: beschreven nefrotoxiciteit kan gevolg zijn van bijwerking ciclosporine. Geen interactiestudie, geen onderbouwing voor de interactie.
Extra				

Opmerkingen

Werkgroep Onco IA 2-10-24. IA geldt alleen voor melfalan, niet voor het flufenamide.

SPC Pepaxti (melfalan flufenamide): geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met melfalan flufenamide. Op basis van in-vitro- en klinische gegevens bestaat er een laag risico op farmacokinetische of farmacodynamische interacties.

Melfalan flufenamide is een conjugaat van melfalan en para-fluor-L-fenylalanine. Het conjugaat wordt geïnternaliseerd in de cel, waar het wordt gehydrolyseerd naar melfalan en desethylmelfalanflufenamide.

Melfalan wordt verder gemetaboliseerd tot monohydroxymelfalan en dihydroxymelfalan. Er vindt geen merkbaar metabolisme van melfalan flufenamide tot melfalan plaats in plasma.

Stockley: 'Renal function should be monitored closely on concurrent use.'

SPC Alkeran: verslechtering van de nierfunctie gemeld bij beenmergtransplantatiepatienten die als voorbereiding hoge intraveneuze doses melfalan ontvingen en vervolgens ciclosporine ter voorkoming van graft-versus-host-disease.
SPC Neoral/Sandimmune/Ciclosporine: voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine en stoffen waar eveneens nefrotoxische effecten bekend zijn, zoals melfalan.

Mechanisme: onbekend.

Int J Hyperthermia 1998;14:583-8: in vitro verhoogt ciclosporine de cytotoxiciteit van melfalan in 'multidrug resistant cells', door accumulatie van melfalan in de cellen (afname efflux). Dit werd niet gezien in 'drug-sensitive' cellen.

Pubmed/etc.: geen aanvullende resultaten.

Risicogroep	
Incidentie	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG Onco IA	Nee	Nee	7 mei 2008