

Melfalan + Interferon alfa

M 853

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)	
Hansten	726			geen specifieke actie nodig, maar wees bedacht op interactie.	
Stockley ed. 8	642	1 Ehrsson H. Clin Pharmacol Ther 1990;47:86-90.	3	10 patiënten (multipel myeloom) krijgen melfalan 0.25 mg/kg/dag oraal en prednison, 5 uur na IFN 7×10^6 IE/m ² i.m.: kleine significante afname AUC melfalan met 13% tov geen IFN. Geen verschil in Cmax en Tmax. IFN induceerde koorts bij alle 10 patiënten; er was een negatieve correlatie tussen lichaamstemp. en dosis-genormaliseerde AUC; er was een trend dat de eliminatiesnelheid toenam bij toenemende lichaamstemp.	A
	642	2, 3, 4		- ref. 2-4: patiënten (multipel myeloom) zijn behandeld met melfalan en prednison, al dan niet met IFN. → Werkgroep Oncolytica-interacties: dit zijn <u>geen</u> <u>interactiestudies</u> , gekeken is naar de effectiviteit; niet onderbouwend. Zie verder bij opmerkingen	
Extra					

IFN = interferon alfa

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: 'interferon alfa modestly decreases the AUC of melphalan, but melphalan cytotoxicity is possibly increased because of the interferon-induced fever.'

- ref. 2 (Osterborg A. Blood 1993;81:1428-34): 2 groepen patiënten. Regime groep 1 (n=160): melfalan 0.25 mg/kg/dag oraal op dag 1-4, prednison op dag 1-4. Groep 2 (n=157): idem plus IFN ('natural leucocyt derived') 7×10^6 IE/m²/dag sc op dag 1-5 en 22-26; bij respons werd dosering IFN verlaagd naar 3×10^6 IE/dag, 3 dagen per week. Toename percentage patiënten met hematologische toxiciteit WHO graad III en IV van 33% (groep 1) naar 48% (groep 2) tijdens inductiefase. In de responsfase geen verschil in hematologische toxiciteit tussen beide groepen. Verder griepachtige verschijnselen bij 68%, gastrointestinale en reversibele centraal zenuwstelselsymptomen (zoals verwardheid en depressie) bij 3% van de patiënten uit groep 2. → GIC: zijn bijwerkingen IFN alfa.

Auteurs: toename in respons bij 50% van de patiënten door IFN, maar geen toename overall survival.

- ref. 3 (Cooper MR. J Clin Oncol 1993;11:155-60): geen verbetering in respons bij toevoeging van IFN alfa-2b aan melfalan plus prednison. Wel meer hematologische als niet-hematologische bijwerkingen in IFN-groep, deze waren mild van aard en hadden geen invloed op het afronden van de therapie.

- ref. 4 (The Nordic Myeloma Study Group. Ann Intern Med 1996;124:212-22): 2 groepen patiënten. Groep 1 (n=297) melfalan 0.25 mg/kg/dag oraal op dag 1-4, prednison 100 mg/dag op dag 1-4. Groep 2 (n=286): idem plus IFN alfa-2b 5×10^6 IE sc 3x per week. Toename percentage patiënten met hematologische toxiciteit WHO graad III en IV van 52% (groep 1) naar 71% (groep 2).

Meer ernstige cardiovasculaire events, 30 waarvan 17 fataal (groep 1) vs 20 waarvan 11 fataal (groep 2). Toename duur respons en duur plateaufase, maar geen toename survival.

SPC Alkeran: geen melding mogelijke interactie.

SPC Roferon: voorzichtigheid geboden bij ernstige myeloïde suppressie. Geen melding mogelijke interactie.

SPC IntronA: voorzichtigheid geboden bij combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan tot een verhoogde kans op toxiciteit (duur en ernst) leiden. Dit kan levensbedreigend of fataal zijn ten gevolge van de begeleidende behandeling. De meest voorkomende potentieel levensbedreigende of fatale bijwerkingen zijn mucositis, diarree, neutropenie, nierinsufficiëntie en verstoring van het elektrolytenevenwicht. Wegens de verhoogde kans op toxiciteit is een zorgvuldige aanpassing van de dosering noodzakelijk voor IntronA en ook voor het begeleidende chemotherapeutikum (zie rubriek 4.5). → WINAp: in rubriek 4.5 staan vervolgens geen details.

Mechanisme: onbekend. Wellicht wordt de toxiciteit melfalan versterkt door de opgetreden koorts door IFN-alfa.
Pubmed/IDIS/etc: geen aanvullende resultaten.

Risicogroep	
Incidentie	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	7 mei 2008