Antitumoral regim - Binjuretumörer RegimID: NRB-15612

Mitotan (Lysodren monoterapi)

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Mitotan	Peroral tablett			Specialdosering	enligt koncentrationsbestämning		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Mitotan Peroral tablett Specialdosering	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓

Dag	22	23	24	25	26	27	28
1. Mitotan Peroral tablett Specialdosering	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓

Specialdosering
Mitotan Peroral tablett

- Startdos för vuxna är vanligen **1,5 eller 2g per dag**: T Lysodren 500 mg (=0,5g) fördelas på tre eller fyra doser, i samband med måltid.
- Dosen ökas successivt under första behandlingsveckan till **3 g per dag**.
- Därefter titreras dosen successivt *beroende på patientens tolerans*: förslagsvis dosökning med 1 g varannan vecka.
- Målnivå är *serumnivå mitotan på 14-20 mg/liter (terapeutiskt intervall).*
- Den maximalt tolererade dosen (MTD) av mitotan är individuell och varierar vanligen mellan 2 och 8 g per dag.

För S-mitotan koncentrationsbestämning (o,p´DDD) - se regimens anvisningar.

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt
Rekommenderad startdos mitotan är 1,5g per dygn. Högre startdos kan ges med 2-3g/dygn efter individuell bedömning. Se https://fass.se/health/product/20040428000019/fass-text#dosage

För patienter med kraftigt nedsatt lever- eller njurfunktion och äldre >65 år rekommenderas försiktig startdos.

Observera! Kontroll av o,p´-DDD-koncentration (2,4´-DiklorDifenylDikloretan/ OPDDD/ Mitotan) i serum ska följas under behandlingen.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Inför start av behandling kontrolleras:

Blodstatus: Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK.

Njur-elstatus: kreatinin, natrium, kalium, kalcium,

Leverstatus: bilirubin, ASAT, ALAT, LD, ALP, albumin

Lipider: kolesterol, triglycerider

Endokrina prover: B-glukos, morgon-kortisol, ACTH, TSH, T4-fritt

Blodtryck

Vikt

Vid hormonproducerande tumör tas individuellt: DHEAS eller annan relevant hormonmarkör.

Eventuella elektrolytrubbningar och klinisk binjurebarksinsufficiens bör korrigeras före behandlingsstart.

Obs, interaktionsbenägen substans! Mitotan är en potent inducerare av CYP3A4. All konkomitant medicinering bör kontrolleras för CYP3A4-interaktioner och ersättas vid behov, se basfakta.

Mitotan rekommenderas inte för patienter med allvarlig njurinsufficiens eller vid gravt nedsatt leverfunktion.

Villkor och kontroller för administration
Sköterskekontakt efter cirka en vecka. Därefter kontakt varje vecka under upptrappning första månaden, sedan individuellt utifrån tolerans.

Alla patienter ska samtidigt behandlas med glukokortikoid, se anvisningar för ordination.

Patienten ska erhålla skriftlig och muntlig information om vanliga biverkningar och att de kan kvarstå lång tid efter avslutad behandling.

Mitotan Peroral tablett
Dosering i förhållande till måltid: Tas i samband med måltid

Anvisningar för ordination
Den vanligen rekommenderade startdosen av mitotan för vuxna är 1,5 g per dag (tre tabletter), alternativt 2g (fyra tabletter) per dag, T Lysodren 500 mg (=0,5g). Dygnsdosen fördelas på tre eller fyra doser, i samband med måltid. Dosen ökas inom några dagar till 3 g per dag och ökas sedan successivt (t ex med 1 g/två veckors intervall) till en uppnådd serumnivå på 14-20 mg/liter beroende på patientens tolerans. Den maximalt tolererade dosen är individuell (oftast cirka 2-8 g/dag). För patienter med kraftigt nedsatt lever- eller njurfunktion och äldre >65 år rekommenderas försiktig startdos.

Provtagning

Två veckor från start av behandling kontrolleras:

Blodstatus: Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK.

Njur-elstatus: kreatinin, natrium, kalium, kalcium,

Leverstatus: bilirubin, ASAT, ALAT, LD, ALP, albumin

B-glukos

S-mitotan koncentrationsbestämning (o,p´DDD) kontrolleras regelbundet, initialt efter två veckor, därefter var 2-4e vecka. Koncentrationsbestämning bör också beställas vid varje dosjustering, och vid biverkningar. Vid hög startdos eller för patienter >/=65 år kan tätare kontroll av s-mitotan behövas, t ex varje vecka initialt.

Var 4-12:e vecka under behandlingen tas:

Blodstatus: Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK.

Njur-elstatus: kreatinin, natrium, kalium, kalcium,

Leverstatus: bilirubin, ASAT, ALAT, LD, ALP, albumin

Lipider (var 3-6e månad): Kolesterol, triglycerider

Endokrina prover: B-glukos, TSH, T4, morgon-kortisol, ACTH, testosteron

S-mitotan koncentrationsbestämning (o,p´DDD)

Efter individuell bedömning:

DHEAS och/eller annan relevant hormonmarkör vid hormonproducerande tumör.

S-mitotan koncentrationsbestämning *(*Lysodren, o,p´DDD):

Analyssvaret tar ca 1-2 veckor. Målnivå för s-mitotan är 14-20 mg/l (terapeutiskt intervall). Om detta inte kan uppnås p ga biverkningar eftersträvas den individuella nivån för maximalt tolererad dos (se dosjustering nedan). *Observera* att mitotan-dosen ofta behöver sänkas efter några månaders behandling p g a ackumulering av läkemedlet.

Försiktighet och noggrann monitorering rekommenderas starkt vid övervikt och patienter som nyligen gått ner i vikt.

Glukokortikoidsubstitution vid mitotanbehandling:

Mitotan kan orsaka binjurebarksinsufficiens och ökar metabolismen av glukokortikoider (mitotan slår ut den friska binjuren). Substitution med glukokortikoid (hydrokortison) ska därför påbörjas i samband med insättning av mitotan. Vid hormonproducerande tumör med hyperkortisolism bör glukokortikoidsubstitution startas först när kortisolnivåerna normaliseras eller sjunker.

- *T. Hydrokortison* 40-50-75 mg ges dagligen fördelat på 2-3 doser. Doseringen anpassas gradvis och individuellt, exempelvis startdos 30 mg +10 mg.
- Vissa patienter kan även behöva mineralkortikoidsubstitution (*Fludrokortison* 0,05-0,3 mg dagligen) beroende på blodtryck samt kalium-och reninnivå.
- Patienten ska informeras om så kallad "stressdosering" vid feber, infektion, kirurgi, trauma eller gastroenterit.
- *OBS! Vid misstänkt akut binjurebarksvikt g*es hydrokortison intravenöst (Solu-Cortef) enligt lokal rutin.
- ACTH och kortisol kontrolleras regelbundet för att undvika binjureinsufficiens.
- För rekommendation vid utsättning av mitotan se Övrig information nedan.

Dosjustering rekommendation
Vid svåra biverkningar bör mitotan sättas ut temporärt. Om biverkningarna avtar kan återinsättning med lägre dos övervägas.

Rekommendation enligt koncentrationsbestämning:

Vid höga nivåer s-mitotan samtidigt med biverkningar bör behandlingspaus övervägas.

S-mitotan <14 mg/L och acceptabel tolerans: Fortsätt dosupptrappning.

S-mitotan 14-20 mg/L (terapeutiskt intervall): Fortsätt aktuell dos eller justera till lägsta tolererade effektiva dos.

S-mitotan >20 mg/L : Dosreduktion eller behandlingsuppehåll. Nivå högre än 20 mg/l kan ge svåra biverkningar, t.ex. neurologisk toxicitet, och ger ingen ökad nytta avseende effekt, därför bör denna tröskelnivå inte överskridas.

Observera! Dosen kan normalt behöva sänkas efter några månaders behandling på grund av ackumulering och lång halveringstid (18 - 159 dagar). Plasmakoncentrationsmålet nås vanligtvis inom en period på 3 till 5 månader. På grund av lång halveringstid kan serumkoncentrationer kvarstå under flera veckor efter utsättning av mitotan, se under övrig info.

Risk för binjurebarkinsufficiens: mitotan ökar plasmanivåerna av steroidbindande proteiner - nödvändigt att mäta nivåerna av fritt kortisol och kortikotropin (ACTH) för optimal dosering av steroidsubstitution. Se https://fass.se/health/product/20040428000019/fass-text#dosage .

Neurologiska biverkningar: CNS-toxicitet grad ≥2: Överväg behandlingsuppehåll och /eller dosreduktion. *CNS-toxicitet* grad ≥3: Gör uppehåll, återinsätt endast efter förbättring och med lägre dos.

Leverpåverkan grad ≥3 eller kliniskt betydande stegring (ASAT och/eller ALAT > 5 ULN, eller ALP eller bilirubin > 2 ULN): Behandlingsuppehåll och ny bedömning, se FASS Lysodren.

Gastrointestinal toxicitet - Ge symtomatisk behandling. Vid oacceptabla GI-biverkningar: dosreduktion eller tillfälligt uppehåll.

Svår hypertrigyceridemi - Överväg triglyceridsänkande behandling och utsättning av mitotan (risk för akut pankreatit).

Blödningsrisk - beakta risk för förlängd blödningstid vid kirurgiska ingrepp.

Premenopausala kvinnor - se FASS Lysodren.

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument antiemetika peroral antitumoral behandling: ondansetron 4-8 mg po vid behov alternativt granisetron 2 mg po vid behov och/eller: olanzapin 2,5-5 mg po till natten vid behov.

Övrig information
Mitotan (tablett Lysodren) finns i styrkan 500mg.

Patienterna bör informeras noga om biverkningar och risk för allvarlig binjureinsufficiens enligt https://fass.se/health/product/20040428000019/pl Informera även om: när vården ska kontaktas, stressdosering av kortison och att mitotan kvarstår länge i kroppen efter utsättning.

Observera vid paus/utsättning! Regelbunden monitorering (t ex varannan månad) av s-mitotan är nödvändig efter paus eller utsättning,https://fass.se/health/product/20040428000019/fass-text .

Vid utsättning av mitotan ska glukokortikoidsubstitution inte avslutas abrupt. Behov av fortsatt substitution ska bedömas individuellt eftersom mitotan kan kvarstå i kroppen under lång tid.

Oftast måste patienten kvarstå på substitutionsdos (20-30 mg) av hydrokortison livet ut.

Se även internetmedicin.se https://www.internetmedicin.se/onkologi/binjurebarkscancer.

Biverkningar

Mitotan

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Ökad blödningstid mycket vanligt, mekanismen okänd, bör beaktas vid kirurgi. Leukopeni vanligt. Anemi och trombocytopeni förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

Mitotan (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

CNS påverkan
Ataxi, parestesi och yrsel vanligt. Förvirring vanligt. Asteni och sömnighet vanligt. Mental nedsättning, polyneuropati, röreslestörning och huvudvärk förekommer. Mitotan plasma koncentration över 20 mg/L och långvarig behandling ökar risk för neurotoxicitet, neurologiska biverkningar förefaller reversibla efter avslut av behandling och minskning av plasmakoncentrationer. Terminal halveringstiden kan vara lång (18-159 dagar), se FASS, varför biverkningar kan kvarstå lång tid efter avslutad behandling.

Gastrointestinal påverkan
Diarré, illamående, kräkningar mycket vanliga. Anorexi mycket vanligt. Mukosit vanligt. Obehag i epigastriet vanligt.

Levertoxicitet Leverfunktion
Ökade levervärden vanliga. Autoimmun hepatit förekommer.

Hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi vanliga.

Endokrinologi
Binjurebarksinsufficiens vanligt, steroidsubstitutionsbehov kan föreligga även i lugnt skede. Vid chock, trauma eller infektion bör mitotan utsättas temporärt och steroidtillförsel bör ges. Observera även den långa halveringstiden efter avslutad behandling.

Hypothyreos har rapporterats.

Påverkade hormon nivåer förekommer (kvinnor med sänkt androstendion, kvinnor och män med sänkt testosteron). Gynekomasti förekommer.

Ovariala makrocystor hos premenopausala kvinnor förekommer.

Hudtoxicitet
Hudutslag vanligt.

Övrigt
Observera inducerande effekt på CYP450 systemet, framför allt CYP3A4. Se rubrik interaktionsbenägen substans.

Graviditetsvarning
Missbildningsrisk. Fertila kvinnor måste använda effektiv antikonception under behandling och efter behandlingsavslut så länge som plasmanivåer av mitotan kan detekteras. Terminal halveringstiden kan vara lång (18-159 dagar), se FASS.

Interaktionsbenägen substans
Samtidig administrering av spironolakton med mitotan är kontraindicerat, då effekten av mitotan kan blockeras.

Samtidig administrering av warfarin och kumarinliknande antikoagulantia med mitotan kräver ökad monitorering av antikoagulantian, då det finns rapporter om ökad metabolism av antikoagulantia vid samtidig administrering med mitotan.

Samtidig administrering av substanser som metaboliseras via CYP450 med mitotan bör medföra försiktighet då mitotan har inducerande effekt på CYP450 (framför allt CYP3A4) och därmed finns risk för minskande koncentrationer av substanser som metaboliseras via CYP450/CYP3A4. (Exempel på substanser som metaboliseras via CYP450/CYP3A4 är: antiepileptika, rifabutin, rifampicin, griseofulvin och johannesört (Hypericum perforatum), även sunitinib, etoposid och midazolam omnämns.) Inducerande effekt kan kvarstå efter behandling med mitotan avslutats.

Fettrik mat synes öka absorptionen av mitotan.

Mitotan har visats kunna öka plasmanivåer av hormonbindande proteiner (exempelvis SHBG och CBG), se FASS.

Versionsförändringar

Version 1.0
Regimen fastställdes för diagnos: Binjuretumörer