

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uromitexan cum conservans 100 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mesna 100 mg/ml

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Uromitexan cum conservans 100 mg/ml injektioneste sisältää bentsyylialkoholia 10,4 mg/ml.

Uromitexan cum conservans 100 mg/ml injektioneste sisältää noin 59 mg natriumia per 400 mg mesnaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Virtsatietoksisuuden ehkäisy oksatsafosforiinejä (ifosfamidi, syklofosfamidi) käytettäessä.

Mesna annetaan aina ifosfamidihoidon yhteydessä samoin kuin syklofosfamidi-hoidon yhteydessä käytettäessä yli 10 mg/kg (400 mg/m²) annoksia, sekä hoidettaessa riskipotilaita. Riskipotilaiksi katsotaan aiemmin pikkulantion alueelle sädehoitoa saaneet potilaat, joille aiempi ifosfamidi- ja syklofosfamidihoito on aiheuttanut kystiitin, sekä potilaat, joilla on anamneesissa virtsatietukos.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Mesnahoitoa tulee jatkaa niin pitkään kuin oksatsafosforiinihoito jatkuu, ja lisäksi siihen asti kunnes metaboliittien pitoisuus on laskenut ei-toksiselle tasolle. Tämä tapahtuu yleensä 8-12 tunnissa oksatsafosforiinihoidon lopettamisen jälkeen, mutta se voi vaihdella annostelusta riippuen.

Mesna annetaan laskimoinjektiona annoksina, jotka vastaavat 20 % oksatsaforforiiniannoksesta, juuri ennen sen antamista (tunti 0), sekä 20 % neljän tunnin ja 20 % kahdeksan tunnin kuluttua (yhteensä 60 %). Silloin kun ifosfamidia annetaan 5000 mg/m² 24 tunnin infuusiona, mesna annetaan injektiona kolmitiehanaan kautta samoin annoksin kuin ifosfamidi 24 tunnin aikana. Sen jälkeen annetaan lisäksi 2500 mg/m² 36 tuntiin asti. Mesnan kokonaisannos (7500 mg/m²) jaetaan tasaisesti neljän tunnin välein annettavaksi 0 - 36 tunnin aikana. Silloin kun syklofosfamidia annetaan luuytimensiirtoa edeltävästi, tulee annosta suurentaa ja annosväliä pienentää. Mesna annetaan tällöin 20 % annoksena 0, 1, 3, 6, 9 ja 12 tunnin kuluttua (yhteensä 120 % oksatsafosforiiniannoksesta). Tämä koskee lasten hoitoa hyvin suurilla oksatsafosforiiniannoksilla luuydinsiirtopotilaat mukaan lukien.

Laskimoon annettavat lääkevalmisteet tulee tarkastaa visuaalisesti mahdollisten partikkelien tai värjäytymien varalta ennen antoa.

Liukoksia, jotka ovat värjäytyneitä, sameita tai sisältävät näkyviä partikkeleja, ei tule käyttää.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille tioleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille mukaan lukien bentsyylialkoholi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Mesnan käyttöön virtsateiden suojaamisessa liittyviä hypersensitiivisiä reaktioita on raportoitu. Koska anafylaktoidiset reaktiot ovat mahdollisia, on varmistettava, että tarpeellinen ensiapulääkitys on saatavilla.

Näitä ovat:

Ihoreaktiot, joissa oireita kuten paikallinen tai yleistynyt urtikaria tai muut eksanteeman muodot, kutina, polttava tunne, angioedeema ja/tai punoitus.

Lisäksi on raportoitu vakavia tapauksia, joissa on ilmennyt suurirakkulaisia ja haavaisia iho- ja limakalvoreaktioita. Jotkut reaktiot sopivat Stevens-Johnsonin oireyhtymään, toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin tai eryteema exudativum multiformeen.

Muut ilmenneet reaktiot sopivat toistopunoittuman diagnoosiin. Valoihottumaa on myös raportoitu.

Joissain tapauksissa ihoreaktioiden ohella on ilmennyt yksi tai useampi muu oire, kuten:

- kuume
- kardiovaskulaariset oireet, ks. kohta 4.8
- akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan sopivat oireet
- pulmonaariset oireet, ks. kohta 4.8
- pitkittynyt protrombiiniaika (PT) ja partiaalinen tromboplastiiniaika (PTT), disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC) merkkejä laboratorioarvoissa
- hematologiset poikkeavuudet, ks. kohta 4.8
- kohonneet maksaentsyymiarvot
- pahoinvointi, oksentelu
- raajakipu, artralgia, myalgia, huonovointisuus
- stomatiitti ja
- konjunktiviitti.

Jotkut reaktiot ovat ilmenneet anafylaksiana.

Kuumetta, johon liittyy esimerkiksi hypotensio ilman iho-oireita, on raportoitu.

Sekä vakavia sekä lievempiä ihoreaktioita on raportoitu, kun mesnakuureilla on hoidettu sekä vakavia autoimmuunihäiriöitä että maligniteetteja.

Useimmissa tapauksissa reaktiot ovat ilmenneet ensimmäisen hoitokerran aikana, sen jälkeen tai useiden viikkojen jälkeen altistumisesta mesnalle. Muissa tapauksissa ensimmäinen reaktio havaittiin vasta useita kuukausia altistumisen jälkeen.

Monissa tapauksissa oireet ilmenivät altistuspäivänä ja niihin liittyi taipumus ilmetä lyhyemmällä aikavälillä myöhempien altistumisten jälkeen.

Joillakin potilailla reaktioiden ilmeneminen ja/tai vakavuus vaihteli annetun annoksen mukaan.

Reaktioiden uusiutumista, jossain tapauksissa vakavampina, on raportoitu uudelleen altistumisen

yhteydessä. Kaikissa tapauksissa reaktio ei kuitenkaan uusiutunut myöhemmän altistumisen jälkeen. Joillain potilailla, joilla reaktio on anamneesissa, on esiintynyt viivästyneitä positiivisia tuloksia ihokokeissa. Negatiivinen viivästynyt reaktio ei kuitenkaan poissulje yliherkkyyttä mesnalle. Välittömiä positiivisia reaktioita on esiintynyt potilailla huolimatta aiemmasta altistumisesta mesnalle tai yliherkkyyksireaktioiden historiasta. Ne voivat liittyä testissä käytetyn mesnaliuoksen pitoisuuteen.

Lääkkeen määrääjien tulisi

- olla tietoisia tällaisten reaktioiden mahdollisuudesta ja siitä, että reaktiot voivat pahentua uudelleenaltistumisen jälkeen ja voivat joissain tapauksissa olla henkeä uhkaavia.
- olla tietoisia siitä, että yliherkkyyksireaktiot mesnalle voidaan tulkita olevan samankaltaisia sepsiksen kliinisen kuvan kanssa ja autoimmuunihäiriöpotilailla samankaltaisia piilevän taudin pahenemisen kanssa.

Tioliyhdisteet

Mesna on tioliyhdiste, eli sulfhydryyli (SH) ryhmän sisältävä orgaaninen yhdiste. Tioliyhdisteiden haittavaikutusprofiileissa on joitain yhtäläisyyksiä, mukaan lukien vakavat ihoreaktiot. Lääkeaineet amifostiini, penisillamiini ja kaptopriili ovat esimerkkejä tioliyhdisteistä.

Ei ole tiedossa onko potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt tioliyhdisteen aiheuttama haittavaikutus, suurempi riski saada jokin reaktio tai samanlainen reaktio toisesta tioliyhdisteestä. Harkittaessa myöhempää hoitoa jollakin toisella tioliyhdisteellä tällaisen potilaan kohdalla, tulee kasvaneen riskin mahdollisuus kuitenkin ottaa huomioon.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää 10,4 mg bentsyylialkoholia per ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Parenteraalinen bentsyylialkoholin anto on myös yhdistetty systeemisiin yliherkkyyksireaktioihin.

Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia ("gasping-oireyhtymä"). Bentsyylialkoholin pienintä mahdollisesti toksista annosta ei tunneta.

Lisääntynyt riski pienillä lapsilla bentsyylialkoholin kumuloitumisen takia. Tästä syystä valmisteen käyttöä yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille ei suositella.

Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

Varotoimet

Mesna on kehitetty oksatsafosforiinien aiheuttaman hemorragisen kystiitin riskiä pienentäväksi hoidoksi. Se ei estä eikä lievitä muita oksatsafosforiinihoidossa ilmeneviä muita haittavaikutuksia tai toksisuutta, siksi muuta suojalääkitystä jatketaan tavalliseen tapaan.

Mesna ei ehkäise hemorragista kystiittiä kaikilla potilailla. Potilaita tulee tarkkailla sen mukaisesti. Aamuvirtsanäyte tulisi tutkia hematurian varalta (mikroskooppinen näyttö punasoluista) joka päivä ennen oksatsafosforiinihoitoa. Jos hematuria ilmenee oksatsafosforiinihoidon aikana annettaessa Uromitexania suositellun annostuksen mukaisesti, riippuen hematurian vakavuudesta, saattaa oksatsafosforiinihoidon lopettaminen olla aiheellista. Riittävää virtsantuloa tulee ylläpitää, kuten oksatsafosforiinihoidon yhteydessä edellytetään.

Natriumisisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 59 mg natriumia per 400 mg mesnaa, joka vastaa 2,95 % WHO:n

suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Vaikutus laboratoriotesteihin

Mesnahoito voi aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita natriumnitroprussidipohjaisissa virtsatesteissä (mukaan lukien testiliuskat) ketoaineita tutkittaessa. Mesnalle altistumisen jälkeen ketoainevärireaktio on pikemminkin punavioletti kuin violetti ja se on epästabiilimpi.

Mesnahoito voi aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita Tillmannin reagenssiin perustuvassa askorbiinihapon määrityksessä virtsasta.

Mesnahoito voi aiheuttaa negatiivisia reaktioita testiliuskalla tehtävässä virtsan punasolumäärityksessä. Virtsan punasolujen määrittämiseksi tarkasti suositellaan virtsanäytteen mikroskopointia.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa seerumin kreatiniinin fosfokinaasi-arvot olivat matalampia näytteissä, jotka otettiin 24 tuntia mesnan annon jälkeen kuin ennen antoa otetuissa näytteissä. Vaikka saatavilla oleva tieto ei riitä määrittämään syytä tälle, ilmiötä voidaan pitää merkittävänä tioleista (esimerkiksi N-asetyylikysteini) riippuvien entsyymaattisten kreatiniini fosfokinaasi-testien häiriötekijänä.

Käyttö iäkkäille

Valittaessa annosta vanhuksille pitää yleisesti noudattaa varovaisuutta ja ottaa huomioon maksan, munuaisten tai sydämen heikentyneen toiminnan sekä samanaikaisten sairauksien ja lääkehoitojen suurempi yleisyys. Oksatsafosfariinien ja mesnan suhteen tulee säilyä samana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mesna ei vaikuta oksatsafosforiiniin systeemiseen tehoon. Kliinisissä kokeissa on osoitettu, että mesnan yliannostukset eivät vähentäneet oksatsafosforiiniin akuuttia, subakuuttia toksisuutta, leukotoksista aktiivisuutta tai immunosuppressiivista tehoa.

Varfariinin antikoagulanttisen vaikutuksen kasvua on raportoitu joissakin yksittäistapauksissa annettaessa potilaalle sekä ifosfamidi- että mesnahoitoa. Hyytymisarvoja tulisi seurata huolellisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Mesnan käytöstä raskaana olevilla ja imettävillä naisilla ei ole olemassa riittävää tietoa. Lääkärin tulee huolellisesti harkita mahdollisia riskejä ja hyötyä jokaisen potilaan kohdalla ennen mesnan käyttöä.

Jos potilasta hoidetaan oksatsafosforiineilla raskauden tai imetyksen aikana, tulee mesnaa antaa tavalliseen tapaan. Koska mesnaa käytetään suojäläkityksenä sytostaattihoidojen yhteydessä oksatsafosforiineilla hoidettaessa, myös sen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana koskevat samat säännöt kuin tämän tyyppistä sytostaattihoidoa.

Suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa tai on vaan vähän tietoa mesnan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa mesnalla ei ole havaittu olevan sikiötoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia. Mahdollinen riski ihmisillä on tuntematon.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö mesna ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida pois sulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko mesnahoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilailla, jotka saavat mesnahoitoa, saattaa esiintyä haittavaikutuksia (mukaan lukien mm. pyörtymistä, pyöräytystä, letargiaa/uneliaisuutta, huimausta ja hämärtyneitä näköä), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Päätös ajokyvystä tai koneiden käyttökyvystä tulee tehdä yksilöllisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Koska mesnaa käytetään samanaikaisesti oksatsafosforiiniin tai oksatsafosforiineja sisältävien yhdistelmähoitojen kanssa, on usein vaikea erottaa mesnan aiheuttamat haittavaikutukset samanaikaisesti annettujen sytostaattien aiheuttamista haittavaikutuksista. Seuraavat tiedot perustuvat terveillä vapaaehtoisilla tehtyihin farmakokineettisiin tutkimuksiin, joissa vapaaehtoiset eivät samanaikaisesti käyttäneet muita lääkkeitä.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyyksiheys
Infektiot	Faryngiitti	Yleinen
Veri ja imukudos	Lymfadenopatia Trombosytopenia (yliherkkyys) Pansytopenia Leukopenia Lymfopenia Eosinofilia	Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Hypersensitiiviset reaktiot Anafylaktodiset reaktiot Anafylaksia	Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia Heikentynyt ruokahalu Dehydraation tunne	Yleinen Yleinen Yleinen
Psykkiset häiriöt	Unettomuus Painajaiset	Yleinen Yleinen
Hermosto	Pyöräytys Letargia/uneliaisuus Päänsärky Huimaus Parestesia Hyperestesia Pyörtyminen Hypoestesia Tarkkaavuuden häiriöt Kouristukset	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon
Silmät	Konjunktiviitti Valonarkuus Hämärtyneet näkö Periorbitaalinen edeema	Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon
Sydän	Sydämentykytyskohtaus	Yleinen

	Angioedeema Toistopunoittuma Valoihottuma Urtikaria Polttava tunne Eryteema	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Artralgia Selkäkipu Myalgia Raajakipu Kipu leuassa	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Yleinen Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiopaikan reaktiot Kutina Ihottuma Kipu Punoitus Urtikaria Turvotus Kuume Influenssan kaltainen sairaus Jäykkyys Heikkous Rintakipu Huonovointisuus Limakalvon reaktiot Energian puute Upumus Kasvojen turvotus Periferaalinen edeema Astenia Infuusiokohdan reaktiot***	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Tutkimukset	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio Pitkittynyt protrombiiniaika Pitkittynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika	Tuntematon Tuntematon Tuntematon

¹ oraalinen, rektaalinen

² Mukaan lukien ei-kutiava, kutiava, eryteema/erytematoottinen, ekseemaattinen, papulaarinen ja/tai makuularinen ihottuma

* yhdessä eosinofilian ja systeemisten oireiden kanssa

** mukokutaaninen, mukoosinen, oraalinen, vulvovaginaalinen, anorektaalinen

*** tromboflebiitti, ärsytys

- Ilmenemisaika

Kuudessa terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa haittavaikutukset esiintyivät joillakin tutkimushenkilöillä ensimmäisen mesna-altistumisen jälkeen ja joillakin toisen tai kolmannen altistumisen jälkeen. Yleensä tutkimushenkilöllä esiintyvät oireet kehittyivät useiden tuntien aikana.

- Kokemukset uudelleenaltistamisesta

Joillakin tutkimushenkilöillä ei esiintynyt reaktioita ensimmäisen reaktion jälkeen, kun taas joillakin esiintyi reaktioiden pahentumista uudelleen altistamisen jälkeen.

- **Infuusiokohdan reaktiot**
Joillakin tutkimushenkilöillä, joilla esiintyi paikallisia infuusiokohdan ihoreaktioita, myöhempi altistuminen aiheutti ihoreaktioita muilla alueilla.
- **Iho- ja limakalvoreaktiot**
Iho- ja limakalvoreaktioita on raportoitu esiintyneen sekä mesnan laskimoon että oraalisen annon jälkeen. Näitä reaktioita olivat ihottumat, kutina, punoitus, limakalvoärsytys, pleurakipu ja konjunktiviitti. Noin neljännellä tutkimushenkilöistä, joilla esiintyi haittavaikutuksia, esiintyi iho- ja limakalvoreaktioita muiden haittavaikutusten, kuten dyspnea, kuume, päänsärky, maha-suolikanavan oireet, uneliaisuus, huonovointisuus, myalgia ja influenssankaltaiset oireet, yhteydessä.
- **Maha-suolikanavan reaktiot**
Terveillä tutkimushenkilöillä raportoituja maha-suolikanavan reaktioita olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu/koliikki, epigastriumien kipu/polttava tunne, ummetus ja ilmavaivat. Oireita raportoitiin mesnan laskimoon annon ja oraalisen annon jälkeen.
- **Vaikutus lymfosyytteihin *in vivo***
Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa mesnan kerta-annokset olivat usein yhteydessä nopeaan (24 tunnin kuluessa) ja joissain tapauksissa merkittävään alenemiseen lymfosyyttien määrässä, mikä tavallisesti korjaantui yhden viikon kuluessa annosta. Tiedot tutkimuksista, joissa annos on toistettu useiden päivien aikana, ovat riittämättömiä luonnehtimaan lymfosyyttien määrän muutoksien ajankohtaa kyseisissä olosuhteissa.
- **Vaikutus seerumin fosforiin *in vivo***
Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa mesnan kerta-anto tai anto useiden päivien aikana oli joissain tapauksissa yhteydessä kohtalaiseen, ohimenevään seerumin fosforipitoisuuden kasvuun.

Nämä ilmiöt tulisi huomioida laboratoriotuloksia tulkittaessa.

Kliinisiin kokeisiin osallistui myös yli 65-vuotiaita potilaita eikä mitään tälle ryhmälle erityisiä haittavaikutuksia raportoitu.

Yksittäisiä, osittain elimiin liittyviä hypersensitiivisiä reaktioita on raportoitu, esim. alentunutta verihiutaleiden määrää (trombositopeniaa), iho- ja limakalvoreaktioita, jotka vaihtelevat laajuudeltaan ja vakavuudeltaan (ihottuma, kutina, punoitus, rakkulat, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), paikallista kudosturvotusta (urtikarielli ödeema) sekä konjunktiviittiä. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu hypotensiota, johon on liittynyt verenkiertohäiriöitä sekä kohonnutta pulssia yli 100/ min (takykardia), sekä vakavasta akuutista hypersensitiivisyysreaktiosta (anafylaktoidisesta reaktiosta) johtuvaa nopeutunutta hengitystä(takypnea), hypertensiota, ST-segmentin nousua, myalgiaa sekä ohimenevää nousua tietyissä maksantointakokeissa (esim. transaminaasit).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahattomat yliannostukset ja havainnot terveillä vapaaehtoisilla tehdystä suuriannoksisesta siedettävyys-tutkimuksesta osoittivat, että aikuisilla noin 4–7 g:n mesnan kerta-annokset voivat aiheuttaa oireita kuten pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua/koliikkia, ripulia, päänsärkyä, heikkoutta, raaja- ja nivelkipua, ihottumaa, punoitusta, hypotensiota, bradykardiaa, takykardiaa, parestesiaa, kuumetta ja bronkospasmeja.

Pahoinvointia, oksentelua ja ripulia on esiintynyt merkittävästi enemmän oksatsafosfariinia saavilla potilailla, jotka saavat mesnaa laskimoon yli 80 mg/kg:n vuorokausiannoksella verrattuna potilaisiin, jotka saavat matalampia mesna-annoksia tai pelkästään nesteytyshoitoa.

Spesifistä antidoottia ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaattihoidon haittoja vähentävät lääkkeet, ATC-koodi V03AF01.

Mesna ehkäisee oksatsafosforiinin (ifosfamidi, syklofosfamidi) aiheuttamaa virtsatietoksisuutta. Vaikutusmekanismi perustuu siihen, että valmiste sitoutuu akroleiiniin ja muodostaa ei-toksisen yhdisteen. Valmiste myötävaikuttaa myös 4-hydroksimetaboliittien hajoamisen hidastumiseen, jolloin akroleiinin muodostus virtsassa vähenee. Seerumissa mesna metaboloituu nopeasti dimesnaksi, glomerulaarisuodatuksen jälkeen dimesna muuttuu suurelta osin vapaaksi tioliksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Mesnan biologinen puoliintumisaika on noin 17 minuuttia, mutta eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on runsas tunti. Käytännöllisesti katsoen valmiste eliminoituu lähes täysin munuaisten kautta. Virtsarakko on ratkaiseva hyötyosuudelle. Laskimoannon jälkeen hyötyosuus on 50 % virtsarakkoon annon jälkeisestä hyötyosuudesta. Käytännöllisesti katsoen koko annos on poistunut kahdeksan tunnin kuluttua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei turvamääräyksiin liittyviä prekliinisiä tietoja valmisteyhteenvedossa jo esitettyjen tietojen lisäksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

1 ml injektioneestettä, injektiopullo: natriumedetaatti 0,25 mg, bentsyylialkoholi 10,4 mg (säilytysaine), natriumhydroksidi ad pH 7,5, injektioneesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mesna on *in vitro* yhteensopimaton sisplatiinin, karboplatiinin ja tyypisinappikaasun kanssa.

Mesnaa ei saa sekoittaa samaan infuusionesteeseen sisplatiinin/karboplatiinin kanssa, koska seos voi värjäytyä keltaiseksi. Valmisteita voidaan kuitenkin käyttää samaan aikaan edellyttäen, että ne annetaan eri kohtiin eri aikaan.

Bentsyylialkoholia sisältävä mesna voi heikentää syklofosfamidin ja ifosfamidin stabiiliutta.

Mesnan sekoittaminen epirubisiiniin voi johtaa epirubisiinin inaktivaatioon ja sekoittamista tulisi välttää.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Avatun Uromitexan cum conservans-valmisteen kesto on enintään 8 vrk.

Käyttövalmiiksi liuotettu valmiste säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 24 tuntia 25°C:ssa. Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos tulisi käyttää välittömästi. Mikäli käyttövalmista liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän omalla vastuulla. Kuitenkaan 24 tunnin säilytysaikaa 25 °C:ssa ei tule ylittää.

6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullo (lasi) 10 ml ja 50 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Uromitexan cum conservans voidaan sekoittaa samaan infuusionesteeseen ifosfamidin kanssa.

Injektiopullon sisältö lisätään sopivaan infuusionesteeseen, joita ovat natriumkloridi- tai glukoosiliuos tai Ringerin laktaatti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15581

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.02.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.9.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.03.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Uromitexan cum conservans 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mesna 100 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt:

Uromitexan cum conservans 100 mg/ml injektionsvätska innehåller 10,4 mg bensylalkohol per ml.

Uromitexan cum conservans 100 mg/ml injektionsvätska innehåller cirka 59 mg natrium per 400 mg mesna.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av urinvägstoxicitet i samband med administrering av oxazafosforiner (ifosfamid, cyklofosfamid).

Mesna ges alltid i samband med behandling med ifosfamid samt behandling med cyklofosfamid vid doser över 10 mg/kg (400 mg/m²) samt till behandling av riskpatienter. Riskpatienter är patienter som tidigare fått strålbehandling av lilla bäckenet och som fått cystit på grund av tidigare ifosfamid- och cyklofosfamidbehandling samt patienter med urinvägsobstruktion i anamnesen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med mesna ska pågå lika länge som behandling med oxazafosforiner plus den tid det tar för metaboliterna att nå icke-toxiska nivåer. Detta inträffar vanligen mellan 8–12 timmar efter avslutad behandling med oxazafosforinerna men kan variera beroende på behandlingsschema.

Mesna ska administreras som intravenös injektion i en dos motsvarande 20 % av oxazafosforindosen strax innan denna ges (timme 0), samt 20 % timme fyra och 20 % timme åtta (totalt 60 %).

Vid behandling med ifosfamid 5000 mg/m² som 24-timmars infusion ges Uromitexan som injektion i trevägskran i samma dos som ifosfamid under 24 timmar. Därefter ges ytterligare 2500 mg/m² upp till 36 timmar. Den totala mesnadosen (7500 mg/m²) fördelas jämnt var 4:e timme från timme 0 till timme 36. Vid konditionering med cyklofosfamid i samband med benmärgstransplantationer, ska dosen ökas, samt tidsintervallet minskas. Mesna ges då i en dos av 20% timme 0, 1, 3, 6, 9 och 12

(totalt 120 % av oxazafosforindosen). Detsamma gäller vid behandling av barn med mycket höga oxazafosforindoser inklusive benmärgstransplantationer.

Intravenösa läkemedel ska inspekteras visuellt för eventuella partiklar och missfärgning innan administrering.

Lösningar som är missfärgade, grumliga eller innehåller synliga partiklar ska inte användas.

4.3 Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot den aktiva substansen, andra tioler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, inklusive bensylalkohol.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering av mesna för att skydda urinvägarna. På grund av risken för anafylaktoida reaktioner ska lämplig akutmedicin finnas tillgänglig.

Reaktioner är:

Hudreaktioner med symtom såsom lokaliserat eller generaliserat urtikaria eller andra former av eksantem, klåda, sveda, angioödem och/eller rodnad.

Dessutom har fall av allvarliga, bullösa och ulcerösa hud- och slemhinnereaktioner rapporterats. Vissa reaktioner ansågs vara förenliga med Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller erythema exudativum multiforme.

Andra reaktioner som uppkommit är förenliga med diagnosen erythema fixum. Fotoallergisk dermatit har också rapporterats.

I vissa fall, förutom hudreaktioner, har ett eller flera andra symtom förekommit såsom:

- feber
- kardiovaskulära symtom, se avsnitt 4.8
- symtom på akut njursvikt
- pulmonella symtom, se avsnitt 4.8
- förlängd protrombintid (PT) och partiell tromboplastintid (PTT), laboriefynd på disseminerad intravaskulär koagulation (DIC)
- hematologiska avvikelser, se avsnitt 4.8
- ökade leverenzymvärden
- illamående, kräkningar
- smärta i extremiteter, artralgi, myalgi, opasslighet
- stomatit och
- konjunktivit.

Vissa reaktioner har yppat sig som anafylaxi.

Feber med t.ex. hypotension, men utan symtom i huden, har också rapporterats.

När man har behandlat allvarliga autoimmuna sjukdomar och maligniteter med mesna, har det rapporterats allvarliga samt lindrigare hudreaktioner.

I de flesta fall har reaktionerna förekommit under eller efter den första behandlingen eller flera veckor efter exponering för mesna. I andra fall observerades den initiala reaktionen först flera månader efter exponering.

I många fall har symtomen uppkommit samma dag som exponeringen, med en tendens till kortare intervall efter påföljande exponering.

Hos vissa patienter har förekomsten och/eller allvarlighetsgraden av reaktionerna varierat enligt administrerad dos.

Återfall av reaktioner, i vissa fall med ökad svårighetsgrad, har rapporterats i samband med återexponering. I vissa fall har dock reaktionen inte återkommit vid förnyad exponering. Vissa patienter med en reaktion i anamnesen har visat positivt fördröjt hudtestresultat. En negativ fördröjd reaktion utesluter dock inte överkänslighet mot mesna. Positiva omedelbara reaktioner har inträffat hos patienter, oavsett tidigare exponering för mesna eller en anamnes med överkänslighetsreaktioner. Dessa kan vara relaterade till koncentrationen av mesna i testlösningen.

Förskrivare ska:

- vara medvetna om risken för sådana reaktioner och att reaktioner kan försvåras vid återexponering och kan i vissa fall vara livshotande.
- vara medvetna om att överkänslighetsreaktioner mot mesna kan tolkas som sepsis och, hos patienter med autoimmuna störningar, som en försämring av den underliggande sjukdomen.

Tiolföreningar:

Mesna är en tiolförening, dvs. en organisk förening med en sulfhydrylgrupp (SH-grupp). Tiolföreningarna uppvisar vissa likheter vad gäller biverkningsprofilen, inklusive allvarliga hudreaktioner. Exempel på läkemedel som är tiolföreningar är amifostin, penicillamin och kaptopril.

Det är inte klart om patienter som upplevt en biverkning av en tiolförening löper ökad risk för eventuella reaktioner eller liknande reaktioner mot en annan tiolförening. När man överväger senare användning av en annan tiolförening hos sådana patienter, bör möjligheten för ökad risk beaktas.

Bensylalkohol:

Detta läkemedel innehåller 10,4 mg bensylalkohol per ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Parenteral administration av bensylalkohol har också förknippats med systemiska överkänslighetsreaktioner.

Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos nyfödda ("gasping syndrome"). Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd.

Det finns ett ökad risk för ackumulering av bensylalkohol hos små barn. Därför rekommenderas inte att använd läkemedlet längre än 1 vecka till nyfödda (yngre än 3 år).

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Försiktighetsåtgärder

Mesna har utvecklats som en behandling för att minska risken för hemorragisk cystit på grund av oxazafosforinbehandling. Läkemedlet förhindrar eller lindrar inte andra biverkningar eller toxicitet på grund av oxazafosforinbehandling och därför ska övrig skyddsbehandling fortsätta på vanligt sätt.

Mesna skyddar inte mot hemorragisk cystit hos alla patienter. Patienterna ska övervakas med tanke på detta. Därför bör prov av morgonurin undersökas varje dag innan oxazafosforinbehandling med tanke på hematuri (mikroskopiska fynd av röda blodkroppar). Om hematuri förekommer under behandling

med oxazafosforin när Uromitexan ges enligt rekommenderad dos, kan det vara skäl att avbryta behandlingen med oxazafosforin, beroende på allvarlighetsgraden av hematurin. Tillräcklig urinutsöndring ska upprätthållas, vilket förutsätts då behandling med oxazafosforin ges.

Innehåll av natrium

Detta läkemedel innehåller cirka 59 mg natrium per 400 mg mesna, motsvarande 2,95 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Inverkan på laboratorietest

Behandling med mesna kan framkalla falskt positiva reaktioner för ketonkroppar i natriumnitroprussidbaserade urintest (inklusive urintestremсор). Efter att patienten exponerats för mesna blir färgreaktionen för ketoner snarare rödlila än lila och är mindre stabil.

Behandling med mesna kan framkalla falskt positiva reaktioner i tester för askorbinsyra i urinen med hjälp av Tillmans reagens.

Behandling med mesna kan framkalla falskt negativa reaktioner på testremсор för erythrocyter i urinen. För att exakt bestämma förekomsten av erythrocyter i urinen rekommenderas mikroskopering av urinen.

I farmakokinetikstudier på friska frivilliga var serumkreatinkinasvärdena lägre i prover tagna 24 timmar efter mesnadosering jämfört med prover tagna före dosering. Medan tillgängliga data är otillräckliga för att fastställa orsaken till detta fenomen, kan fenomenet anses vara en signifikant störande faktor i enzymatiska test på kreatinfosfokinas som är beroende av tioler (t.ex. N-acetylcystein).

Användning hos äldre

I allmänhet ska försiktighet iakttas, då dosen bestäms för äldre patienter. Hänsyn ska tas till att nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion samt samtidiga sjukdomar och läkemedelsbehandlingar är vanligare än hos yngre. Proportionen av oxazafosforiner och mesna ska bibehållas oförändrad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mesna påverkar inte den systemiska effekten av oxazafosforiner. Kliniska studier har visat att överdosering med mesna inte minskar den akuta, subakuta toxiciteten, den leukotoxiska aktiviteten eller den immunosuppressiva effekten hos oxazafosforiner.

Den antikoagulerande effekten av warfarin har rapporterats öka i ett fåtal fall av samtidig behandling med ifosfamid/mesna. En noggrann kontroll av koagulationsparametrar bör göras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inte tillräckligt med data från användning av mesna hos gravida och ammande kvinnor. Läkare bör noggrant överväga de potentiella riskerna och fördelarna för varje enskild patient innan användning av mesna.

Om en patient behandlas med oxazafosforiner under graviditet eller amning bör mesna ges på vanligt sätt. Eftersom mesna ges som skydd vid cytostatikabehandling med oxazafosforiner, gäller samma regler för användningen av mesna under graviditet och amning som för den här typen av cytostatikabehandling.

Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (metabolisk acidosis).

Graviditet

Det finns inga eller endast begränsad mängd data från användning av mesna i gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat fetotoxiska eller teratogena effekter av mesna. Den eventuella risken för människa är inte känd.

Amning

Det är okänt om mesna utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med mesna efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som behandlas med mesna kan uppleva biverkningar (t ex synkopé, yrsel, letargi/dåsighet, svindel och dimsyn), vilka kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Beslutet gällande förmågan att framföra fordon och använda maskiner ska tas på individuell basis.

4.8 Biverkningar

Eftersom mesna används samtidigt med oxazafosforiner eller i kombinationsbehandling där oxazafosforiner ingår, är det ofta svårt att särskilja biverkningar av mesna från biverkningar som förorsakats av samtidigt administrerade cytostatika. Följande information är baserad på data från farmakokinetiska studier på friska frivilliga som inte fått samtidig behandling med andra mediciner.

Biverkningsfrekvensen baseras på följande skala: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Faryngit	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Lymfadenopati Trombocytopeni (överkänslighet) Pancytopeni Leukopeni Lymfopeni Eosinofili	Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Hypersensitivitetsreaktioner Anafylaktoida reaktioner Anafylaxi	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Anorexi Minskad aptit Känsla av uttorkning	Vanliga Vanliga Vanliga
Psykiska störningar	Sömnlöshet Mardrömmar	Vanliga Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Svimningskänsla Letargi/dåsighet Huvudvärk Yrsel Parestesi Hyperestesi Synkopé Hypoestesi Uppmärksamhetsstörning	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga

Organklass	Biverkning	Frekvens
	Sår och/eller större blåsor / blåsbildning** Angioödem Erythema fixum Fotoallergisk dermatit Urtikaria Brännande känsla Erytem	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi Ryggsmärta Myalgi Smärta i extremiteter Smärta i käken	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga
Njurar och urinvägar	Dysuri Akut njursvikt	Vanliga Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på infusionsstället: Pruritus Utslag Smärta Erytem Urtikaria Svullnad Fever Influensaliknande sjukdom Stelhet Svaghet Bröstmärta Opasslighet Slemhinnereaktioner Brist på energi Matthet Ansiktsödem Perifert ödem Asteni Reaktioner vid infusionsstället***	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Undersökningar	Disseminerad intravaskulär koagulation Förlängd protrombintid Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens

¹ oral, rektal

² inklusive icke-kliande, kliande, erytem/erytematös, eksematös, papulös och/eller makulärt utslag

* tillsammans med eosinofili och systemiska symtom

** mukokutan, mukos oral, vulvovaginal, anorektal

*** tromboflebit, irritation

- Tid till debut
I sex farmakokinetiska studier med friska frivilliga fick några patienter sina biverkningar vid första exponeringen av mesna och andra efter den andra eller den tredje exponeringen. Generellt utvecklades patientens symtom inom en period av flera timmar.

- Erfarenhet av återexponering
Några prövningsdeltagare upplevde inte biverkningar efter den första biverkningen medan andra upplevde försvårade biverkningar vid upprepad dosering.
- Reaktionen på infusionsstället
Hos vissa prövningsdeltagare, som upplevde lokala hudreaktioner på infusionsstället, resulterade en efterföljande exponering i en hudreaktion på andra hudområden.
- Hud- och slemhinnereaktioner
Hud- och slemhinnereaktioner rapporterades efter såväl intravenös som oral administrering av mesna. Dessa reaktioner inkluderade utslag, pruritus, rödhet, slemhinneirritation, pleural smärta och konjunktivit. Ungefär en fjärdedel av prövningsdeltagare med någon biverkning upplevde reaktioner i hud- och slemhinnor i samband med andra biverkningar, såsom dyspné, feber, huvudvärk, gastrointestinala symtom, dåsigheit, opasslighet, myalgi och influensaliknande symtom.
- Gastrointestinala reaktioner
Gastrointestinala reaktioner som rapporterades hos friska prövningsdeltagare inkluderade illamående, kräkningar, diarré, buksmärta/kolik, smärta/brännande känsla i epigastriet, förstoppning och flatulens. Dessa inträffade efter intravenös och oral administrering av mesna.
- *In vivo* effekt på lymfocyter
I farmakokinetiska studier hos friska frivilliga var administreringen av singeldoser av mesna ofta förknippad med en snabb (inom 24 timmar) och i vissa fall markant minskning av antalet lymfocyter. Minskningen var i allmänhet reversibel inom en vecka efter administrering. Data från studier med upprepad dosering under flera dagar har varit otillräckliga för att karakterisera tidsförloppet av förändringarna i lymfocyter under gällande förhållanden.
- *In vivo* effekt på serumnivån av fosfor
I farmakokinetiska studier hos friska frivilliga var administreringen av mesna i engångsdos eller under flera dagar i vissa fall förknippad med en måttlig, övergående ökning av fosforhalten i serum.

Dessa fenomen bör beaktas vid tolkning av laboratorieresultat.

Kliniska studier har också inkluderat patienter över 65 år, och inga biverkningar som är specifika för denna grupp har rapporterats.

Enstaka, delvis organrelaterade hypersensitivitetsreaktioner har rapporterats, t.ex. trombocytopeni, hud- och slemhinnereaktioner av varierande omfattning och allvarlighetsgrad (utslag, klåda, rödhet, blåsbildning, toxisk epidermal nekrolys, Steven-Johnsons syndrom), lokal vävnadsvullnad (urtikariellt ödem) och konjunktivit. I mycket sällsynta fall har man rapporterat hypotension med relaterade blodcirkulationsstörningar och hög puls över 100/min (takykardi), samt allvarlig akut hypersensitivitetsreaktion (anafylaktoid reaktion) som kännetecknats av snabb andning (takypné), hypertension, förhöjning av ST-segmentet, myalgi samt övergående höjning av vissa leverfunktionstest (t.ex. transaminaser).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Rapporter om oavsiktlig överdosering och iakttagelser från en högdos tolerabilitetsstudie på friska frivilliga visade att hos vuxna kan enstaka doser i intervallet ungefär 4 g till 7 g mesna ge symtom såsom illamående, kräkningar, buksmärta/kolik, diarré, huvudvärk, svaghet, smärta i extremiteter och leder, hudutslag, rödhet, hypotension, bradykardi, takykardi, parestesi, feber och bronkospasm.

En markant ökad frekvens av illamående, kräkningar och diarré har förekommit hos patienter som har behandlats med oxazafosforin och som har fått över 80 mg mesna per kg kroppsvikt per dag intravenöst jämfört med patienter som fått lägre doser eller enbart vätsketerapi.

Specifik antidot saknas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot toxicitet vid cytostatikabehandling, ATC-kod: V03AF01

Mesna förebygger urinvägstoxicitet förorsakad av oxazafosforiner (ifosfamid, cyklofosfamid). Verkningsmekanismen baserar sig på bindning till akrolein varvid en icke-toxisk förening bildas. Preparatet bidrar också till att 4-hydroximetaboliterna degraderas långsamt, vilket reducerar akrolein i urinen. I serum ombildas mesna snabbt till metaboliten dimesna. Efter glomerulär filtrering omvandlas dimesna till stor del till fri tiol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den biologiska halveringstiden för mesna är cirka 17 minuter, men halveringstiden under eliminationsfasen är drygt en timme. Praktiskt taget hela elimineringen av preparatet sker via njurarna. Urinblåsan är avgörande för biotillgängligheten. Efter intravenös administration är biotillgängligheten 50 % av biotillgängligheten efter administration i urinblåsan. I stort sett hela dosen har utsöndrats efter åtta timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan nämnts i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 ml injektionsvätska i injektionsflaska: dinatriumedetat 0,25 mg, bensylalkohol 10,4 mg (konserveringsmedel) natriumhydroxid ad pH 7,5, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Mesna är inkompatibelt *in vitro* med cisplatin, karboplatin och kvävesenapsgas.

Mesna ska inte blandas i samma infusionsvätska som cisplatin/karboplatin eftersom blandningen kan gulfärgas. Preparaten kan däremot ges samtidigt, förutsatt att de administreras i separata ställen och vid skilda tidpunkter.

Bensylalkohol som finns i mesna injektionsflaskor kan minska stabiliteten av cyklofosamid och ifosfamid.

Blandning av mesna med epirubicin kan leda till inaktivering av epirubicin och ska undvikas.

6.3 Hållbarhet

3 år

Öppnad flaska ska användas inom 8 dagar.

Efter rekonstitution är preparatet kemiskt och fysikaliskt stabilt i 24 timmar vid 25 °C.

Av mikrobiologiska skäl rekommenderas att färdigberedda lösningar används omedelbart. Om de inte används omedelbart, är användaren själv ansvarig för hållbarhet och förvaringsförhållanden. Dock bör 24 timmars förvaring vid 25 °C inte överskridas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska 10 ml respektive 50 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Uromitexan kan blandas i samma infusionsvätska med ifosfamid.

Innehållet i injektionsflaska blandas i infusionsvätskan, som är natriumklorid- eller glukoslösningar eller Ringer-laktat.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Oy
PO Box 119
00181 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15581

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05.02.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 4.9.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.03.2021