

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uromitexan 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mesna 600 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Uromitexan 600 mg tabletit sisältävät 88,9 mg laktoosimonohydraattia/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tabletit ovat valkoisia ja niissä on jakouurre.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Urotoksisilla oksatsafosforiiniannoksilla hoidettujen potilaiden virtsatie toksisten vaikutusten (hemorraginen kystiitti, mikrohematuria ja makrohematuria) ehkäisy.

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 annoksesta riippuen. Mesnan annosta laskettaessa tablettimäärä pyöristetään alaspäin lähimpään kokonaiseen tablettiin. Virtsantuotannon tulee olla vähintään 100 ml/tunti (kuten myös oksatsafosforiinihoidon aikana), ja virtsa on tutkittava hoidon aikana mahdollisen hematurian ja proteinurian havaitsemiseksi.

Virtsaan erittyvän mesnan kokonaismäärä oraalisen annon jälkeen on noin 50 % verrattuna laskimoantoon. Erittyminen virtsaan alkaa jopa 2 tuntia myöhemmin kuin laskimoon annettuna ja kestää kauemmin.

Jaksottainen oksatsafosforiinihoito

Oraalisesti annetun mesnan annoksen tulee olla 40 % annetusta oksatsafosforiiniannoksesta pyöristettynä alaspäin lähimpään kokonaiseen tablettiin. Mesnan tablettiannos otetaan 2 tuntia

ennen sekä 2 ja 6 tuntia oksatsafosforiinin antamisen jälkeen. Jos mesnan anto aloitetaan laskimonsisäisesti, tablettiannosta ei oteta 2 tuntia ennen oksatsafosforiinin antamista. Laskimoanto aloitetaan tällöin samanaikaisesti oksatsafosforiinin kanssa.

24 tunnin ifosfamidi-infuusio

Mesnatabletit annetaan 2 ja 6 tunnin kuluttua siitä, kun yhdistetyn ifosfamidi- ja mesnainfuusion antaminen on lopetettu. Annoksen tulee olla 50 % annetusta ifosfamidiannoksesta pyöristettynä alaspäin lähimpään kokonaiseen tablettiin.

Esimerkki: Jos ifosfamidia annetaan 5 g/m^2 , annetaan parenteraalisesti sama annos mesnaa samaan aikaan. Sekä 2 että 6 tunnin kuluttua annetaan mesnatabletteja annos, joka vastaa 50 % ifosfamidiannoksesta.

Jatkuva, pitkäaikainen ifosfamidi-infuusio

Mesnatabletit annetaan 2 ja 6 tunnin kuluttua siitä, kun yhdistetyn ifosfamidi- ja mesnainfuusion antaminen on lopetettu. Kummankin oraalisen annoksen tulee olla 50 % viimeisten 24 tunnin aikana annetusta annoksesta pyöristettynä lähimpään kokonaiseen tablettiin.

Esimerkki: Jos potilas saa ifosfamidia 14 g/m^2 7 päivän ajan, päivittäinen annos on 2 g/m^2 . Mesnan tablettiannos perustuu ifosfamidin vuorokausiannokseen, 2 g/m^2 , josta 50 % annetaan 2 tunnin kuluttua ja 50 % 6 tunnin kuluttua.

Pediatriset potilaat

Lapsilla, joita hoidetaan erittäin suurilla oksatsafosforiiniannoksilla, saattaa annostiheyden ja/tai annosten lukumäärän lisääminen olla tarpeellista. Jos mesnaa annetaan parenteraalisesti samaan aikaan ifosfamidin kanssa, tulee mesnatabletteja antaa annos, joka vastaa 40 % ifosfamidiannoksesta 1, 3, 6 ja 9 tunnin kuluttua ifosfamidin antamisen lopettamisesta.

Vanhukset

Tarkemmat tiedot puuttuvat. Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana yli 65-vuotiaita potilaita eikä mitään tälle ikäryhmälle tyypillisiä haittavaikutuksia ole raportoitu. Ks. kohta 4.4

Riskipotilaat

Riskiryhmään kuuluvat ne potilaat, jotka ovat äskettäin saaneet sädehoitoa pikkulantioon, joilla on ollut hemorraginen kystiitti ifosfamidi- tai syklofosfamidihoiton jälkeen tai joilla on ollut virtsatieahtauma. Mesnan tablettiannoksen tulee olla 50 % oksatsafosforiiniannoksesta esim. 1, 3, 6, ja 9 tunnin kuluttua siitä, kun infuusio on lopetettu. Samaan aikaan infuusion kanssa mesnaa annetaan parenteraalisesti samankokoinen annos kuin oksatsafosforiinia.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille toille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille .

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. Reaktioita 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
- kohonnut maksasentsyymi-arvot
- 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 mesnaluoksen pitoisuuteen.

Lääkkeen määrääjien tulisi

- olla tietoisia tällaisten reaktioiden mahdollisuudesta ja siitä, että reaktiot voivat pahentua uudelleenalistumisen jälkeen ja voivat joissain tapauksissa olla henkeäuhkaavia,
- olla tietoisia siitä, että yliherkkyyksireaktiot mesnalle voidaan tulkita olevan samankaltaisia sepsiksen klinisen kuvan kanssa ja autoimmuunihäiriöpotilailla samankaltaisia piilevän taudin pahenemisen kanssa

Tioliyhdisteet:

Mesna on tioliyhdiste, eli sulfydryyli (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.

Varotoimet

Mesna on kehitetty oksatsafosforiinin 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.

Laktoosisisältö

Mesnatabletit sisältävät laktoosia. Tämä tulisi ottaa huomioon käytettäessä tabletteja potilaalle, joilla on laktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosimalabsorptio tai galaktoosi-intoleranssi.

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 epästabiliimpi.

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 tieleista (esimerkiksi N-asetyylikysteini) riippuvien entsyymaattisten kreatiniini fosfokinaasi-testien häiriötekijänä.

Mesnan oraalinen anto tulisi korvata laskimoannolla potilailla, joilla on pahoinvointia tai maha-suolikanavan leikkauksia.

Voi olla tarpeellista korvata mesnan oraalinen anto laskimoannolla potilailla, jotka saavat koko kehon säteilyhoitoa yhdessä suuriannoksen syklofosfamidihoitoon kanssa.

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 oksatsafosforiinin systeemiseen tehoon. Kliinisissä kokeissa on osoitettu, että mesnan yliannostukset eivät vähentäneet oksatsafosforiinin 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. Lääkäriin 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 sytostaattihoitojen yhteydessä oksatsafosforiineilla hoidettaessa, myös sen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana koskevat samat säännöt kuin tämän tyyppistä sytostaattihoitoa.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vaan vähän tietoja 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, pyörrytystä, letargiaa/uneliaisuutta, huimausta ja hämärtynttä näköä), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Päätös ajokyvystä tai koneiden käyttökyvystä tulee tehdä yksilöllisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Koska mesnaa käytetään samanaikaisesti oksatsafosforiinien 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	Yleinen
	Trombositopenia (yliherkkyys)	Tuntematon
	Pansytopenia	Tuntematon
	Leukopenia	Tuntematon
	Lymfopenia	Tuntematon
	Eosinofilia	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Hypersensitiiviset reaktiot	Tuntematon
	Anafylaktodiset reaktiot	Tuntematon
	Anafylaksia	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	Yleinen
	Heikentynyt ruokahalu	Yleinen
	Dehydraation tunne	Yleinen
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	Yleinen
	Painajaiset	Yleinen
Hermosto	Pyörrytys	Hyvin yleinen
	Letargia/uneliaisuus	Hyvin yleinen
	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Huimaus	Yleinen
	Parestesia	Yleinen
	Hyperestesia	Yleinen
	Pyörtyminen	Yleinen
	Hypoestesia	Yleinen
	Tarkkaavuuden häiriöt	Yleinen

	Kouristukset	Tuntematon
Silmät	Konjunktiviitti Valonarkuus Hämärtynyt näkö Periorbitaalinen edeema	Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon
Sydän	Sydämentykytyskohtaus ST segmentin nousu Takykardia Epänormaali elektrokardiogrammi (EKG)	Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Verisuonisto	Punastuminen Punoitus Verenkiertohäiriöt Hypotensio Hypertensio	Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä Nenän tukkoisuus Pleurakipu Kuiva suu Bronkospasmit Dyspnea Kurkunpään vaivat Epitaksis Takypnea Hengitysvaikeudet Hypoksia Vähentynyt happisaturaatio Hemoptyyysi	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu/koliikki Pahoinvointi Ripuli Limakalvoärsytys ¹ Ilmavaivat Oksentelu Polttava kipu (substernaalinen/epigastrium kipu) Ummetus Ienverenvuoto Stomatiitti Paha maku suussa	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon
Maksa ja sappi	Kohonneet transaminaasiarvot Hepatiitti Kohonnut gammaglutamyylitransferaasi Kohonnut veren alkalinen fosfataasi	Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma ² Kutina Hyperhidroosi	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen

	Rakkulat Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä Nokkosihottuman kaltainen ödeema Monimuotoinen punavihoittuma Lääkeaineihottuma* Haavaumat ja/tai vesikkelot/rakkulanmuodostus** Angioedeema Toistopunoittuma Valoihottuma Urtikaria Polttava tunne Eryteema	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon 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	Kuume Influenssan kaltainen sairaus Jäykkyys Heikkous Rintakipu Huonovointisuus Limakalvon reaktiot Energian puute Uupumus Kasvojen turvotus Periferaalinen edeema Astenia	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Tutkimukset	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio Pitkittynyt protrombiiniaika Pitkittynyt aktivoitu osittainen 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

- Ilmenemisaika

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

- Kokemukset uudelleenaltistamisesta

Kaikilla tutkimushenkilöillä ei esiintynyt reaktioita ensimmäisen reaktion jälkeen kun taas joillakin reaktio pahentui uudelleen altistamisen jälkeen.

- 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 tutkimushenkilöstä, joilla esiintyi hättävähäikutuksia, esiintyi iho- ja limakalvoreaktioita muiden hättävähäikutusten, 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 lymfosyytien määrässä, mikä tavallisesti korjaantui yhden viikon kuluessa annosta. Tiedot tutkimuksista, joissa annos on toistettu useiden päivien aikana, ovat riittämättömiä luonnehtimaan lymfosyytien 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 hättävähäikutuksia raportoitu.

Yksittäisiä, osittain elimiin liittyviä hypersensitiivisiä reaktioita on raportoitu, esim. alentunutta verihiutaleiden määrää (trombosytopeniaa), 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 maksantoimintakokeissa (esim. transaminaasit).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Tahattomat yliannostukset ja havainnot terveillä vapaaehtoisilla tehdystä suuriannoksisesta siedettävyyttä-tutkimuksesta osoittivat, että aikuisilla noin 4 – 7g: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 antidootia 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

Oraalisesti annettu mesna imeytyy ohutsuoesta. Vapaan tiolin huippupitoisuus virtsassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Vapaan mesnan biologinen hyötyosuus virtsassa on noin 50 % (45 - 80 %) verrattuna laskimoon annettuun. Virtsaneritys on suhteessa

annoskokoon 2400 mg:aan asti, suurempia annoksia ei ole tutkittu. Ravinto ei vaikuta mesnan imeytymiseen eikä virtsaneritykseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei turvamääräyksiin liittyviä prekliinisiä tietoja valmisteyhteenvedossa jo esitettyjen tietojen lisäksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin: laktoosimonohydraatti 88,9 mg, mikrokiteinen selluloosa, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, maissitärkkelys, povidoni K25, magnesiumstearaatti, Kalvopäällyste: hypromelloosi, makrogoli 6000, titaanidioksidi (väriaine E171), simetikoni.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/polyamidi-alumiini-PVC-läpipainopakkaus 10, 20 ja 50 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12027

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.10.1996/21.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.1.2016