

## VALMISTEYHTEEN VETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uromitexan 100 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mesna 100 mg/ml

Uromitexan 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. Mesnaa annetaan aina ifosfamidihoidon yhteydessä samoin kuin syklofosfamidi-hoidon yhteydessä käytettäessä yli 10 mg/kg (400 mg/m<sup>2</sup>) 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

Mesna annetaan injektiona laskimoon annoksina, jotka vastaavat 20 % oksatsafosforiiniannoksesta (syklofosfamidi, ifosfamidi) systostaatin annostelun yhteydessä (0 tunnin kuluttua), neljän tunnin kuluttua ja kahdeksan tunnin kuluttua.

Hoidettaessa lapsia ja etenkin käytettäessä hyvin suuria syklofosfamidiannoksia, esimerkiksi luuydinsiirtopotilailla, mesna-annosta pitäisi suurentaa tai annosväliä lyhentää ja lisätä annosten määrää. Mesnan annos luuydinsiirroissa on 20 % syklofosfamidiannoksesta 0, 1, 3, 6, 9 ja 12 tunnin kuluttua.

Jos ifosfamidia annetaan suuri annos pitkäaikaisena infuusiona, on suotavaa antaa ensin mesnaa laskimoinjektiona 20 % ifosfamidiannoksesta ja infundoida sitten ifosfamidi 5 % dekstroosi-NaCl-liuoksessa, johon mesna kombinoidaan (50 – 100 % ifosfamidiannoksesta). Infuusionesteen kokonaisu määrän tulisi olla 3 litraa. Tämän jälkeen annetaan uusi 8-12 tunnin mesnainfuusio (50 % ifosfamidiannoksesta).

Mesna voidaan antaa myös oraalisesti esim. jos potilaalla on huonot laskimot. Tällöin mesna-annos on joko 20 % oksatsafosforiiniannoksesta systostaatin annon yhteydessä (0 tunnin kuluttua)

parenteraalisesti ja 40 % oksatsafosforiiniannoksesta 4 ja 8 tunnin kuluttua oraalisesti mehun tai kolujuoman kanssa, tai neljänä oraalisenä annoksena, jotka ovat 40 % oksatsafosforiiniannoksesta, -2 tunnin (kaksi tuntia ennen sytostaatin annostusta), 0, 4, ja 8 tunnin kuluttua.

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

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille tioneille 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 limakalvoreaatioita. 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
- kardiiovaskulaariset oireet, ks. kohta 4.8
- akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan sopivat oireet
- pulmonaariset oireet, ks. kohta 4.8
- pitkittynyt protrombiiniaika (PT) ja osittainen tromboplastiiniaika (PTT), disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC) merkkejä laboratorioarvoissa
- hematologiset poikkeavuudet, ks. kohta 4.8
- kohonnut maksasentsyymiarvot
- 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. Väli-tömiä 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 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.

## **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.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 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 tiolista (esimerkiksi N-asetyylikysteiini) riippuvien entsyymaattisten kreatiini 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. Oksatsafosforiinin 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. 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 tavaliseen tapaan. Koska mesnaa käytetään suojalääkityksenä 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, pyörtyystä, letargiaa/uneliaisuutta, huimausta ja hämärtyntä 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 Trombosytopenia (yliherkkyys) Pansytopenia Leukopenia Lymfopenia Eosinofilia	Yleinen 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	Pyörtyys 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 Hämräntynyt näkö	Yleinen Yleinen Yleinen

	Periorbitaalinen edeema	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 Kurkumpään vaivat Epitaksis Takypnea Hengitysvaikeudet Hypoksia Vähentynyt happisaturaatio Hemoptyyssi	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu/koliikki Pahoinvointi Ripuli Limakalvoärsytys <sup>1</sup> Ilmavaivat Oksentelu Polttava kipu (substernaalinen/epigastriumien 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 gammaglutamyyliitransferaasi Kohonnut veren alkalinen fosfataasi	Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma <sup>2</sup> Kutina Hyperhidroosi Rakkulat Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä Nokkosihottuman kaltainen ödeema	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon

	Monimuotoinen punavihoittuma Lääkeaineihottuma* Haavaumat ja/tai vesikkelot/ rakkulanmuodostus** Angioedeema Toistopunoittuma Valoihottuma Urtikaria Polttava tunne Eryteema	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	Infuusioaikan reaktiot: Kutina Ihottuma Kipu Punoitus Urtikaria Turvotus Kuume Influenssan kaltainen sairaus Jäykkyys Heikkous Rintakipu Huonovointisuus Limakalvon reaktiot Energian puute Uupumus Kasvojen turvotus Periferaalinen edeema Astenia Infuusioikohdan 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

<sup>1</sup> oraalinen, rektaalinen

<sup>2</sup> Mukaan lukien ei-kutiava, kutiava, eryteema/erytematoottinen, eksemaattinen, 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 tutkimushenkilöstä, 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, epigastriumin 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 verihiiutaleiden määrää (trombosytopeniaa), iho- ja limakalvoreaktioita, jotka vaihtelevat laajuudeltaan ja vakavuudeltaan (ihottuma, kutina, punoitus, rakkulat, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), paikallista kudosturvotusta (urtikarieelli 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](http://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 siedettävyyttä 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 antidioottia 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 Farmakokineetiikka**

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. Koko annos on käytännössä poistunut kahdeksan tunnin kuluessa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei turvamääräyksiin liittyviä prekliinisiä tietoja valmisteyhteenvedossa jo esitettyjen tietojen lisäksi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumedetaatti 0,25 mg, natriumhydroksidi ad pH 7,5, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Mesna on *in vitro* yhteensopimaton sisplatiinin, karboplatiinin ja typpisinappikaasun 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.

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

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

Käyttövalmiiksi luotettu 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. Pakkaustyytit ja pakkaus koot**

Ampullit (lasi) 15 x 4 ml ja 10 x 10 ml.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet**

Uromitexan voidaan sekoittaa samaan infuusionesteeseen ifosfamidin kanssa.

Ampullin sisältö luotetaan sopivaan infuusionesteeseen, joita ovat natriumkloridi- tai glukoosiliuos tai Ringerin laktaatti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Baxter Oy  
PL 119  
00181 Helsinki

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10121

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.12.1989

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.9.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.03.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Uromitexan 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mesna 100 mg/ml.

Uromitexan 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/m<sup>2</sup>) 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

Mesna administreras som intravenös injektion i en dos motsvarande 20 % av oxazafosforindosen (cyklofosfamid, ifosfamid) i samband med administration av cytostatikumet (efter 0 timmar), efter fyra timmar och efter åtta timmar.

Vid behandling av barn, och särskilt då mycket höga cyklofosfamiddoser används, t.ex. hos patienter som genomgår benmärgstransplantation, bör mesnadosen ökas eller doseringsintervallet förkortas och antalet doser ökas. Dosen av mesna vid benmärgstransplantation är 20 % av cyklofosfamiddosen vid 0, 1, 3, 6, 9 och 12 timmar.

Om ifosfamid ges i form av en långvarig infusion i hög dos, är det önskvärt att först administrera mesna som intravenös injektion i en dos på 20 % av ifosfamiddosen och därefter ge ifosfamidinfusionen i 5 % dextros-NaCl-lösning i vilken mesna kombineras (50–100 % av ifosfamiddosen). Den totala volymen av infusionsvätska bör uppgå till 3 liter. Därefter administreras ytterligare en mesnainfusion (50 % av ifosfamiddosen) i 8–12 timmar.

Mesna kan också administreras oralt, t.ex. om patientens vener inte tillåter infusion. Då är mesna-dosen antingen 20 % av oxazafosforindosen i samband med administration av cytostatika (efter 0 timmar) parenteralt och 40 % av oxazafosforindosen efter 4 och 8 timmar oralt tillsammans med saft eller coladryck, eller som fyra orala doser på 40 % av oxazafosforindosen, vid -2 timmar (två timmar före administration av cytostatikumet), 0, 4 och 8 timmar.

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.

### **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 ek-santem, 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), laboratoriefynd 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.

Tioföreningar:

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

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

### **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 mesnadoseri ng 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 kreatinfosfokinase 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.

#### 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	Sömlöshet Mardrömmar	Vanliga Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Svinningskänsla Letargi/dåsighet Huvudvärk Yrsel Parestesi Hyperestesi Synkopé Hypoestesi Uppmärksamhetsstörning Kramper	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens
Ögon	Konjunktivit	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 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 Feber Influensaliknande sjukdom Stelhet Svaghet Bröstsmärta Opasslighet Slemhinnereaktioner Brist på energi Matthet Ansiktsödem Perifert ödem Asteni Reaktioner vid infusionsstället***	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga 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

<sup>1</sup> oral, rektal

<sup>2</sup> inklusive icke-klände, klände, 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](http://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 urinvägstoicitet 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**

Natriumedetat 0,25 mg, 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.

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

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

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**

Ampuller (glas), 15 x 4 ml och 10 x 10 ml.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Uromitexan kan blandas i samma infusionsvätska med ifosfamid.

Innehållet i ampullen blandas i lämpliga 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**

10121

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 7.12.1989

Datum för den senaste förnyelsen: 4.9.2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

01.03.2021