

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uromitexan 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mesna 400 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Uromitexan 400 mg tabletit sisältävät 59,3 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 virtsatietoksisten 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. Virtsantuoannon 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 pyöristetynä 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  $5 \text{ g/m}^2$ , 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  $14 \text{ g/m}^2$  7 päivän ajan, päivittäinen annos on  $2 \text{ g/m}^2$ . Mesnan tablettiannos perustuu ifosfamidin vuorokausiannokseen,  $2 \text{ g/m}^2$ , 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.

#### *Vanhuksset*

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 syklofosfamidihoitoon 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 tioleille 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 osittainen 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. Väli-tömiä 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

- uudelleenalistumisen jälkeen ja voivat joissain tapauksissa olla henkeäuhkaavia,
- olla tietoisia siitä, että yliherkkyysoireet 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 hoitoksi. Se ei estä eikä lievitä muita oksatsafosforiinihoidossa ilmeneviä muita haittavaikutuksia tai toksisuutta, siksi muuta suojauskeinoa 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 potilaille, 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 tiolista (esimerkiksi N-asetyylikysteiniini) riippuvien entsyymaattisten kreatiniini fosfokinaasi-testien häiriötekijänä.

Mesnan oraalinen anto tulisi korvata laskimoannolla potilailla, joilla on pahoinvointia tai mahasuolikanavan leikkauksia.

Voi olla tarpeellista korvata mesnan oraalinen anto laskimoannolla potilailla, jotka saavat koko kehon säteilyhoitoa yhdessä suuriannoksisen syklofosfamidihoidon 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 oksatsafosfariinien systeemiseen tehoon. Kliinisissä kokeissa on osoitettu, että mesnan yliannostukset eivät vähentäneet oksatsafosfariinien 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 oksatsafosfariineilla raskauden tai imetyksen aikana, tulee mesnaa antaa tavalliseen tapaan. Koska mesnaa käytetään suojalääkityksenä sytostaattihoitojen yhteydessä oksatsafosfariineilla 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 ei mesnalla 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 hämärtynyttä näköä), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Päätös ajokyvystä tai koneiden käyttökyvystä tulee tehdä yksilöllisesti.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Koska mesnaa käytetään samanaikaisesti oksatsafosfariinien tai oksatsafosfariineja sisältävien yhdistelmähoitojen kanssa, on usein vaikea erottaa mesnan aiheuttamat haittavaikutukset samanaikai-

sesti 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	Pyöritys Letargia/uneliaisuus Päänsärky Huimaus Parestesia Hyperestesia Pyörtyminen Hypoestesia Tarkkaavuuden häiriöt Kouristukset	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen 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	Yleinen Yleinen

	Pleurakipu Kuiva suu Bronkospasmit Dyspnea Kurkunpään vaivat Epitaksis Takypnea Hengitysvaikeudet Hypoksia Vähentynyt happisaturaatio Hemoptyyysi	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 Tuntematon Tuntematon
Maksa ja sappi	Kohonneet transaminaasiarvot Hepatiitti Kohonnut gammaglutamyyli-transferaasi Kohonnut veren alkalinen fosfataasi	Yleinen Tuntematon Tuntematon  Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma <sup>2</sup> Kutina Hyperhidroosi Rakkulat Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä Nokkosihottuman kaltainen ödeema Monimuotoinen punavihoittuma Lääkeainehottuma* Haavaumat ja/tai vesikellot/rakkulanmuodostus** Angioedeema Toistopunoittuma Valoihottuma Urtikaria Polttava tunne Eryteema	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon  Tuntematon Tuntematon  Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Artralgia	Yleinen

	Selkäkipu Myalgia Raajakipu Kipu leuassa	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 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

- 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

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 tutkimushenkilöistä, joilla esiintyi haittavaikutuksia, esiintyi iho- ja limakalvoreaktioita muiden haittavaikutusten, kuten dyspnea, kuume, päänsärky, mahasuolikanavan 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 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 konjunktiviittia. 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 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](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 siedettävyys-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 antidoottia ei ole.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Mesna ehkäisee oksatsafosforiinien (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 ohutsuolesta. 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 annoskokoan 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 59,3 mg, mikrokiteinen selluloosa, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, maissitärkkelys, povidoni K25, magnesiumstearaatti, Kalvopäällyste: hypromelloosi, makrogoli 6000, titaanidioksidi (väriaine E171), simetikoni.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

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**

12026

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.10.1996  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.10.2002/21.1.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.02.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Uromitexan 400 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mesna 400 mg

Hjälpämne med känd effekt:

Uromitexan 400 mg tablets innehåller 59,3 mg laktosmonohydrat/tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Tabletterna är vita och har brytskåra.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av urinvägstoxicitet (hemorragisk cystit, mikrohematuri och makrohematuri) hos patienter som behandlats med oxazafosforiner i doser som antas vara urotoxiska.

#### 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. Vid beräkning av antal tabletter mesna som ska ges, avrundas antalet nedåt till närmsta hel tablett. Urinproduktionen ska vara minst 100 ml/timme (såsom krävs vid oxazafosforinbehandling) och urinen ska analyseras för hematuri och proteinuri under behandlingsperioden.

Jämfört med intravenös administrering är den totala mängden mesna som utsöndras i urinen efter oral administrering approximativt 50 %. Utsöndringen i urinen sker med upp till 2 timmars fördröjning och är mer utdragen än efter intravenös administrering.

#### *Vid intermittent oxazafosforin-terapi*

Mesna ska ges oralt i en dos motsvarande 40 % (w/w) av oxazafosforindosen vid varje doseringstillfälle, avrundat nedåt till närmsta hel tablett. Den orala dosen av mesna ska intas 2 timmar innan och 2 och 6 timmar efter dosering av oxazafosforin. Om mesna ges intravenöst initialt, ska ej oral dos intas 2 timmar innan oxazafosforinbehandling. Den intravenösa behandlingen initieras då samtidigt med oxazafosforinbehandlingen.

#### *När ifosfamid ges som 24-timmars infusion*

Mesnatabletter ska ges 2 och 6 timmar efter det att den kombinerade infusionen av ifosfamid och intravenös mesna avslutats. Dosen ska vara 50 % av den givna ifosfamiddosen avrundat nedåt till närmsta hel tablett.

Exempel: Om ifosfamid ges i en dos av 5 g/m<sup>2</sup> ska samma dos mesna ges parenteralt under samma tid. Därefter administreras Uromitexan tabletter i en dos motsvarande 50 % av ifosfamiddosen timme 2 och 50 % timme 6.

#### *När ifosfamid ges som kontinuerlig infusion under längre tid*

Mesnatabletter ska ges 2 och 6 timmar efter det att den kombinerade infusionen av ifosfamid och intravenös mesna avslutats. Den orala dosen ska vara 50 %, vid respektive doseringstillfälle, av den under de senaste 24 timmarna givna dosen, avrundat nedåt till närmsta hel tablett.

Exempel: Om patienten erhåller ifosfamid 14 g/m<sup>2</sup> under 7 dagar, blir den dagliga dosen 2 g/m<sup>2</sup>. Den orala mesnadosen baseras på dygnsdosen ifosfamid, 2 g/m<sup>2</sup>, varvid 50 % ges timme 2 och 50 % timme 6.

#### *Pediatrisk population*

För barn som behandlas med mycket höga doser oxazafosforiner kan det vara det vara nödvändigt att förkorta intervallet mellan doserna och/eller öka antalet doseringar. Om mesna ges parenteralt tillsammans med ifosfamid kan oralt mesna ges i en dos motsvarande 40 % av ifosfamiddosen timme 1, 3, 6 och 9 efter avslutad ifosfamidbehandling.

#### *Äldre*

Ingen specifik information föreligger. Kliniska prövningar har inkluderat patienter över 65 år och inga biverkningar specifika för denna åldersgrupp har rapporterats. Se avsnitt 4.4.

#### *Högriskpatienter*

Riskpatienter är patienter nyligen bestrålade mot lilla bäckenet, med tidigare hemorragisk cystit efter ifosfamid eller cyklofosfamidbehandling samt patienter med urinvägsobstruktion i anamnesen. Dosen mesna tabletter ska vara 50 % av oxazafosforindosen, t.ex. timme 1, 3, 6 och 9 efter avslutad infusion. I samband med infusionen ges mesna parenteralt i samma dos som oxazafosforinen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller 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.

Reaktionerna är följande:

Hudreaktioner som karakteriseras av symtom såsom lokaliserad eller generaliserad urtikaria eller andra former av exantem, klåda, sveda, angioödem och/eller värmevallningar.

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 tycktes vara förenliga med diagnosen återkommande läkemedelsutlösta hudutslag (fixed drug eruption). Fototoxiskt (orsakat) hudutslag har också rapporterats.

I vissa fall var hudreaktioner åtföljda av en eller flera andra symtom såsom:

- feber
- kardiovaskulära symtom, se avsnitt 4.8
- tecken som överensstämmer med akut nedsatt njurfunktion
- pulmonella symtom, se avsnitt 4.8
- förlängd protrombintid (PT) och partiell tromboplastintid (PTT), laboratorietecken på disseminerad intravaskulär koagulopati (DIC)
- hematologiska avvikelser, se avsnitt 4.8
- ökade leverenzymmer
- illamående, kräkningar
- smärta i extremiteter, artralgi, myalgi, sjukdomskänsla
- stomatit
- konjunktivit.

Vissa reaktioner har visat sig som anafylaxi.

Feber följt av exempelvis hypotoni, men utan hudmanifestationer, har också rapporterats.

Allvarliga samt lindrigare hudreaktioner rapporterades vid användning av mesna i behandlingsregimer för både svåra autoimmuna sjukdomar och maligniteter.

I de flesta fall inträffade reaktioner under eller efter ett första behandlingstillfälle eller efter flera veckors exponering för mesna. I andra fall observerades den initiala reaktionen först efter flera månaders exponering.

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

Hos vissa patienter visade sig förekomsten och/eller svårighetsgraden av reaktionen variera med 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 fördröjt positivt hudtestresultat. En negativ fördröjd reaktion utesluter dock inte överkänslighet mot mesna. Omedelbara positiva hudtestreakt-

ioner har inträffat hos patienter, oavsett tidigare exponering mot mesna eller med anamnes på överkänslighetsreaktioner, och kan relateras till mesnakoncentrationen i testlösningen.

Förskrivare ska:

- vara medvetna om risken för sådana reaktioner och att reaktioner kan förvärras vid återexponering och i vissa fall vara livshotande,
- vara medvetna om att överkänslighetsreaktioner mot mesna uppfattades likna den kliniska bilden av sepsis och, hos patienter med autoimmuna sjukdomar, liknar en försämring av den underliggande sjukdomen.

### Tiolföreningar

Mesna är en tiolförening, d.v.s., en organisk förening med sulfhydrylgrupp (SH-grupp). Tiolföreningar visar vissa likheter i deras biverkningsprofil, inklusive en potential att framkalla allvarliga hudreaktioner. Exempel på läkemedel som är tiolföreningar innefattar amifostin, penicillamin och kaptopril. Det är inte klart om patienter som upplevde en biverkning av ett sådant läkemedel 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 sannolikheten för ökad risk beaktas.

### Försiktighet

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, såsom krävs då behandling med oxazafosforin ges.

### Innehåll av laktos

Mesnatabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynt ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### Påverkan på laboratorietest

Behandling med mesna kan framkalla falskt positiva reaktioner för ketonkroppar i natriumnitroprussidbaserade urintest (inklusive testremсор). 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 försökspersoner 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 det anses utgöra en betydande påverkan på tiolberoende (t.ex. N-acetylcystein) enzymatiska serumkreatinkinastester.

Oral administrering av mesna bör ersättas med intravenös administrering till patienter med illamående eller som genomgått gastrointestinal kirurgi.

Det kan vara nödvändigt att ersätta oral administrering av mesna med intravenös administrering hos patienter som får strålbehandling i hela kroppen i kombination med högdos cyklofosfamidbehandling.

#### 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.

### **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 eller 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 och 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, beror användningen av mesna under graviditet och amning på 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 bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen 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 (som t.ex. synkopé, svimningskänsla, letargi/dåsighet, yrhet och dimsyn), vilka kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Beslutet att köra bil eller använda maskiner skall 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 orsakats av samtidigt administrerade cytostatika. Följande information är baserad på data från farmakokinetiska studier på friska frivilliga som inte fått samtidig behandling med andra mediciner.

Biverkningsfrekvens baseras på följande skala: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), 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	Vanliga
	Trombocytopeni (överkänslighet)	Ingen känd frekvens
	Pancytopeni	Ingen känd frekvens
	Leukopeni	Ingen känd frekvens
	Lymfopeni	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Eosinofili	Ingen känd frekvens
	Överkänslighetsreaktioner	Ingen känd frekvens
	Anafylaktoida reaktioner	Ingen känd frekvens
	Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Anorexi	Vanliga
	Minskad aptit	Vanliga
	Känsla av uttorkning	Vanliga
Psykiska störningar	Sömlöshet	Vanliga
	Mardröm	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Svimningskänsla	Mycket vanliga
	Letargi/Dåsighet	Mycket vanliga
	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga
	Parestesi	Vanliga
	Hyperestesi	Vanliga
	Synkope	Vanliga
	Hypoestesi	Vanliga
	Uppmärksamhetsstörning	Vanliga
	Kramper	Ingen känd frekvens
	Ögon	Konjunktivit
Fotofobi		Vanliga
Dimsyn		Vanliga
Periorbitalt ödem		Ingen känd frekvens
Hjärtat	Palpitationer	Vanliga
	ST-höjning	Ingen känd frekvens



	Angioödem Erythema fixum Fototoxiskt (orsakat) hudutslag 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 käke	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga
Njuror och urinvägar	Dysuri Akut njursvikt	Vanliga Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber Influensaliknande sjukdom Stelhet Utmattnings Bröstsmärta Sjukdomskänsla Slemhinnereaktioner Brist på energi Svaghet Ansiktsödem Perifert ödem Asteni	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
Undersökningar	Disseminerad intravaskulär koagulation Förlängd protrombintid Förlängd aktiverad partiell tromboplastin	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens

<sup>1</sup> oralt, rektalt

<sup>2</sup> Inklusiv icke-klie, klie, erytem/erytematös, eksematös, papulös och/eller makulär utslag

\* tillsammans med eosinofili och systemiska symtom

\*\* Hud- och slemhinnor, oralt, vulvovaginalt, anorektalt

- Tid till debut

Baserad på 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 symtomsspektrum inom en period av flera timmar.

- Erfarenhet av återexponering

Alla patienter upplevde inte fler biverkningar efter den första biverkningen medan några upplevde en försväring av biverkningarna vid upprepad dosering.

- Kutana reaktioner/reaktioner i slemhinna

Hud- och slemhinnereaktioner rapporterades förekomma efter såväl intravenös som oral administrering av mesna. Dessa reaktioner inkluderade utslag, pruritus, värmevallning, slemhinneirritation, pleuritisk smärta och konjunktivit. Ungefär en fjärdedel av patienterna med någon biverkning, upplevde reaktioner i hud- och slemhinna i samband med andra biverkningar, såsom dyspné, feber, huvudvärk, gastrointestinala symtom, dåsighet, sjukdomskänsla, myalgi och influensaliknande symtom.

- Gastrointestinala reaktioner

Gastrointestinala reaktioner som rapporterades hos friska provningsdeltagare 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 lymfocytantal

I farmakokinetiska studier hos friska frivilliga, var administreringen av singeldoser av mesna vanligen 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 var otillräcklig för att karakterisera tidsförloppet av förändringar av lymfocytantal under sådana förhållanden.

- *In vivo* effekt på serumnivåer av fosfor

I farmakokinetiska studier hos friska frivilliga var administreringen av mesna, under en eller 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 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 slag/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 leverfunktions-test (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 nyttariskförhållande. 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

## 4.9 Överdoser

Rapporter om oavsiktlig överdos och iakttagelser från en hög-dos 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 lem och leder, hudutslag, värmevallningar, hypotension, bradykardi, takykardi, parestesi, feber och bronkospasm.

En markant ökad grad av illamående, kräkningar och diarré har också iakttagits 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 dos eller enbart hydrering. Specifik antidot saknas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Mesna förebygger urinvägstoxicitet orsakad 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 akroleinbildningen 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

Efter oral administrering sker absorptionen i tunntarmen. Maximal koncentration av fri tiol i urinen erhålls 2-4 timmar efter dosering. Biotillgängligheten av fri mesna i urin är cirka 50 % (45 - 80 %) jämfört med intravenös administrering. Urinutsöndringen är proportionell mot doser upp till 2400 mg, högre doser har inte studerats. Föda påverkar inte absorption och urinutsöndring av mesna.

### 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

Tablettkärna: laktosmonohydrat 59,3 mg, mikrokristallin cellulosa, kalciumvätefosfatdihydrat, majsstärkelse, povidon K25, magnesiumstearat. Dragering: hypromellos, makrogol 6000, titandioxid (färgämne E171), simetikon.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/polyamid-aluminium-PVC tryckförpackning med 10, 20 och 50 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Baxter Oy  
PB 119  
00181 Helsingfors

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12026

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

Datum för det första godkännandet: 7.10.1996  
Datum för den senaste förnyelsen: 3.10.2002/21.1.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

01.02.2021