

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uromitexan cum conservans 100 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mesna 100 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks.kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Virtsatietoksisuuden ehkäisy oksatsafosforiinejä (ifosfamidi, syklofosfamidi) käytettäessä.

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys mesnalle tai muille tioleille tai jollekin apuaineelle. Uromitexan cum conservans sisältää bentsyylialkoholia ja siksi sitä ei saa antaa alle 3-vuotiaille lapsille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Uromitexan-hoitoon liittyviä hypersensitiivisiä reaktioita on raportoitu. Koska anafylaktoidiset reaktiot ovat mahdollisia, on varmistettava, että tarpeellinen ensiapulääkitys on saatavilla.

Autoimmuunisairauspotilailla, joita hoidetaan sekä syklofosamidilla että Uromitexanilla on ilmoitettu enemmän hypersensitiivisten reaktioiden riskin suurenemista kuin syöpäpotilailla: Vakavuusasteeltaan ja määrältään vaihtelevia iho- ja limakalvoreaktioita (ihottuma, kutina, punoitus, rakkulat, toksinen epidermaalinen nekroosi, Stevens –Johnsonin syndrooma), paikallista kudosturvotusta (urtikaria, ödeema), konjunktiviittia, harvoissa tapauksissa hypotensiota, johon liittyy verenkiertoreaktioita ja pulssinopeuden nousua yli 100/minuutissa (takykardia), kuten myös nopeutunutta hengitystä (takypnea) johtuen vakavista akuuteista hypersensitiivisyysreaktioista (anafylaktoidisista reaktioista), hypertensiota, ST-segmenttien nousua, myalgiaa, sekä myös ohimenevää maksantoimintakoarvojen nousua (esim. transaminaasien nousua), on ilmoitettu. Siten Uromitexania tulisi käyttää virtsateiden suojaamiseen autoimmuunipotilailla ainoastaan huolellisen riski-hyöty analyysiin perustuen ja lääkärin seurannassa.

Uromitexan 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.

Uromitexan ei estä hemorragista kystiittiä kaikilla potilailla. Tästä johtuen aamuvirtsanäyte tulisi tutkia hematurian varalta (mikroskooppinen punasolujen näyttö) joka päivä ennen oksatsafosforiinihoitoa. Jos hematuria ilmenee oksatsafosforiinihoidon aikana anettaessa Uromitexania suositellun annostuksen mukaisesti, riippuen hematurian vakavuudesta, saattaa oksatsafosforiinihoidon lopettaminen olla aiheellista.

Uromitexan cum conservans sisältää bentsyylialkoholia, joka voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa yliherkkyysreaktion.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Uromitexan ei vaikuta oksatsafosforiinien systeemiseen tehoon. Kliinisissä kokeissa on osoitettu, että Uromitexanin yliannostukset eivät vähentäneet oksatsafosforiinien akuuttia, subakuuttia toksisuutta, leukotoksista aktiivisuutta tai immunosuppressiivista tehoa.

Mesnahoito voi aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita testiliuskalla tehtävissä ketoniainemäärityksissä ja vääriä positiivisia tai negatiivisia reaktioita testiliuskalla tehtävässä virtsan punasolumäärityksessä. Ketoniainevärireaktio on pikemminkin punavioletti kuin violetti, se on pysymättömämpi, ja katoaa heti kun siihen lisätään väkevää etikkahappoa. Virtsan punasolujen määrittämiseksi tarkasti suositellaan virtsanäytteen mikroskopointia.

Varfariinin antikoagulanttisen vaikutuksen kasvua on raportoitu joissakin yksittäistapauksissa ifosfamidi/ mesna yhteishoidon kanssa. Hyytymisarvoja tulisi seurata huolellisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Jos potilasta hoidetaan oksatsafosforiineilla raskauden tai imetyksen aikana tulee mesnaa antaa tavalliseen tapaan. Koska Uromitexania 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 ei ole havaittu Uromitexanilla olevan sikiötoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia. Mahdollinen riski ihmisillä on tuntematon.

Imetys. Ei tiedetä, erittyykö mesna ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Uromitexan-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mesna ei vaikuta kykyyn ajaa autoa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Koska potilaat saavat Uromitexanin kanssa samanaikaisesti oksatsafosforiineja, Uromitexanin aiheuttamien haittavaikutusten erottaminen näiden sytostaattien aiheuttamista haittavaikutuksista on usein vaikeaa.

Haittavaikutukset: 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).

Kohde (MedDRA)	Yleinen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Infektiot</i>	Faryngiitti		
<i>Veri ja imukudos</i>			Trombosytopenia (hypersensitiivisyys)
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Hypersensitiiviset reaktiot Anafylaktoidiset reaktiot
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Anoreksia		
<i>Hermosto</i>	Huimaus Uneliaisuus Päänsärky		
<i>Silmät</i>			Konjunktiviitti

Kohde (MedDRA)	Yleinen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Sydän</i>			ST segmentin nousu Takykardia
<i>Verisuonisto</i>	Punastuminen		Verenkiertohäiriö t Hypotensio Hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä		Takypnea
<i>Ruoansulatusel imistö</i>	Pahoinvointi Oksentaminen Ripuli Ummetus Koliikki Vatsakipu Ilmavaivat		
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>			Iho ja limakalvoreaktiot: Ihottuma Kutina Punoitus Rakkulat toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens- Johnsonin oireyhtymä Nokkosihottuman kaltainen ödeema paikalliskudoksen turvotus
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Artralgia Selkäkipu		Myalgia Raaja- ja nivelkipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Kuume Jäykkyys Influenssan kaltaiset reaktiot	Injektiopaikan reaktiot	Heikkous Limakalvon reaktiot Energian puute Uupuminen

Kohde (MedDRA)	Yleinen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Tutkimukset</i>			Alentunut verihiutaleiden määrä Nopeutunut hengitys Kohonneet arvot tietyissä maksa- testeissä Transaminaasien kohoaminen

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 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).

4.9 Yliannostus

Oireet: Annosteltaessa yhtenä annoksena 60-70 mg/kg päivässä terveille vapaaehtoisille on tutkimuksissa havaittu pahoinvointia, oksentelua, koliikkia, ripulia, päänsärkyä, väsymystä, raajojen ja nivelten kipua, energian puutetta kuten uupumusta ja heikkoutta, ärtymystä, masennusta, ihottumaa, verenpaineen laskua ja takykardiaa. Hoito: Spesifistä antidoottia ei ole. Hoito on oireenmukainen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi V03A F01 - Sytostaattihoidon haittoja vähentävät lääkkeet

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 tiolikseen.

5.2 Farmakokinetiikka

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei turvamääräyksiin liittyviä prekliinisiä tietoja valmisteyhteenvedossa jo esitettyjen tietojen lisäksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Uromitexania 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.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Uromitexanin avattu kesto on enintään 8 vrk.

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

6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 30°C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Injektiopullo (lasi) 10 ml ja 50 ml.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Uromitexan voidaan sekoittaa samaan infuusionesteeseen ifosfamidin kanssa.

Injektiopullon sisältö liuotetaan 25 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, ja tämä lisätään infuusionesteeseen. Sopiva infuusioneste on natriumkloridi- tai glukoosiliuos tai Ringerin laktaatti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15581

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.02.2001/4.9.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.5.2011