

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

UROMITEXAN 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mesna 400 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tabletit ovat valkoisia ja pitkulaisia ja niissä on jakouurre.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Verrattuna laskimonsisäiseen antotapaan on virtsaan erittyvän mesnan kokonaismäärä oraalisen annoksen jälkeen on noin 50 %.. Erittyminen virtsaan alkaa jopa 2 tuntia myöhemmin kuin laskimonsisäisesti annettuna ja kestää kauemmin.

Jaksottainen oksatsafosforiinihoito

Oraalisesti annetun Uromitexan-annoksen tulee olla 40 % annetusta oksatsafosforiiniannoksesta pyöristettynä alaspäin lähimpään kokonaiseen tablettiin. UROMITEXAN tablettiannos otetaan 2 tuntia ennen sekä 2 ja 6 tuntia oksatsafosforiinin antamisen jälkeen. Jos UROMITEXANin anto aloitetaan laskimonsisäisesti, tablettiannosta ei oteta 2 tuntia ennen oksatsafosforiinin antamista. Laskimonsisäinen anto aloitetaan tällöin samanaikaisesti oksatsafosforiinin kanssa.

24 tunnin ifosfamidi-infuusio

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

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

Jatkuva, pitkäaikainen ifosfamidi-infuusio

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

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

Lapset

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

Vanhukset

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

Riskipotilaat

Riskiryhmään kuuluvat ne potilaat, jotka ovat äskettäin saaneet sädehoitoa pikkulantioon, joilla on ollut hemorraginen kystiitti ifosfamidi- tai syklofosfamidihoiton jälkeen tai joilla on ollut virtsatieahtauma. Uromitexan-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 mesnalle tai muille tioleille tai jollekin apuaineelle.

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 syklofosfamidilla että Uromitexanilla on ilmoitettu enemmän hypersensitiivisten reaktioiden riskin suurenemista kuin syöpäpotilailla: Vakavuusasteeltaan ja määrältään vaihtelevia iho- ja limakalvoreaktioita (ihottuma, kutina, punoitus, rakkulat, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens –Johnsonin syndrooma), paikallista kudosturvotusta, (utikaria, 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 maksantoimintakoearvojen 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 oksatsafosforiiniterapiaa. Jos hematuriaa ilmenee oksatsafosforiinihoidon aikana anettaessa Uromitexania suositellun annostuksen mukaisesti, riippuen hematurian vakavuudesta, saattaa oksatsafosforiinihoidon lopettaminen olla aiheellista.

Uromitexanin oraalinen annostelu tulisi korvata i.v. Uromitexanilla potilailla, joilla on pahoinvointia tai maha-suolikanavan leikkauksia.

Voi olla tarpeellista korvata Uromitexanin oraalinen annostelu i.v annostelulla potilailla, jotka saavat koko kehon säteilyhoitoa yhdessä korkea-annossyklofosfamidihoitoon kanssa.

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 ketoniainemäärytyksissä ja vääriä positiivisia tai negatiivisia reaktioita testiliuskalla tehtävässä virtsan punasolumäärytyksessä. 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 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, erittykö 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
<i>Sydän</i>			ST segmentin nousu Takykardia
<i>Verisuonisto</i>	Punastuminen		Verenkiertohäiriöt Hypotensio Hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä		Takypnea

Kohde (MedDRA)	Yleinen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<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>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Kuume Jäykkyys Influenssan kaltaiset reaktiot	Injektiopaikan reaktiot	Heikkous Limakalvon reaktiot Energian puute Uupuminen
<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 ohimenevaa 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 heikkousta, 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

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 laskimonsisäisesti annettuun. Virtsaneritys on suhteessa annoskoon 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 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytys alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12026

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.10.1996/3.10.2002/21.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.5.2011