

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Uromitexan 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Mesna 100 mg/ml

Fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Forebygge urinveistoksisitet i forbindelse med administrering av oxazafosforiner (cyklofosamid, ifosfamid).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen med mesna må pågå like lenge som behandlingen med oxazafosforinene, og videre den tiden det tar til metabolittene er under toksisk nivå. Dette tar normal 8-12 timer fra avsluttet behandling med oxazafosforiner, men kan variere avhengig av behandlingsskjema. En urinutskillelse på 100 ml/time må opprettholdes (dette kravet er det samme som for oxazafosforinbehandling), og urinen må analyseres med tanke på hematuri og proteinuri under hele behandlingsperioden.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering.

Løsninger som er misfarget, uklare eller inneholder synlige partikler bør ikke brukes.

Ved intermitterende oxazafosforinbehandling

Mesna må administreres som intravenøs injeksjon, i en dose som tilsvarer 20 % av ifosfamid- eller cyklofosfamiddosen, umiddelbart før denne gis (time 0). Samme dose administreres ved 4. og 8. time (totalt 60 % av oxazafosforindosen).

Ifosfamid 5000 mg/m² gitt som 24 timers infusjon

Mesna som injeksjon gis i treveiskran, i samme dose som ifosfamid, over et tidsrom på 24 timer. Deretter gis ytterligere 2500 mg/m² inntil time 36. Den totale mesnadosen (7500 mg/m²) fordeles jevnt hver 4. time, fra time 0 til time 36.

Oxazafosforin gitt i forbindelse med benmargstransplantasjon

Ved kondisjonering med syklofosamid i forbindelse med benmargstransplantasjoner, skal dosen økes samt tidsintervallet minskes. Mesna gis da i en dose av 20 % ved time 0, 1, 3, 6, 9 og 12 (totalt 120 % av oxazafosforindosen).

Pediatrisk populasjon Til barn som behandles med høyere doser oxazafosforiner, inklusivt ved benmargstransplantasjoner, kan det være nødvendig å redusere intervallet mellom dosene og/eller øke antall doser. Mesna gis da i en dose av 20 % ved time 0, 1, 3, 6, 9 og 12 (totalt 120 % av oxazafosforindosen).

Pasienter med spesiell risiko

Pasienter med spesiell risiko er pasienter med skader i urinlederne på grunn av stråling av bekkenet, pasienter med hemorragisk cystitt etter ifosamid- eller cyclofosamidbehandling og pasienter med en sykehistorie med urinveisobstruksjon.

I forbindelse med infusjonen av oxazafosforin gis mesna parenteralt i samme dose. Etter at den kombinerte infusjonen er avsluttet, skal det etterbehandles med mesna.

Geriatrisk bruk

Doseringen for en eldre pasient bør generelt fastsettes med varsomhet, tatt i betraktning den høyere forekomsten av nedsatt lever-, nyre eller hjertefunksjon, og samtidig sykdom eller medikamentell behandling. Forholdet mellom oxazafosforiner og mesna bør være uendret.

4.3 Kontraindikasjoner

Ampuller:

Overfølsomhet overfor mesna, andre forbindelser som inneholder tiol, eller (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Hetteglass:

Overfølsomhet overfor mesna eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, inkludert benzylalkohol.

Skal ikke gis til nyfødte eller premature babyer ettersom det inneholder benzylalkohol.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert etter behandling med Uromitexan. På grunn av muligheten for anafylaktiske reaksjoner, må adekvat akutt medisinsk behandling være tilgjengelig. Det er rapportert om økt forekomst av pseudoallergiske reaksjoner hos pasienter med autoimmun sykdom som ble behandlet med syklofosamid og Uromitexan. Behandling med mesna for å beskytte urinveiene må foregå under medisinsk overvåkning hos pasienter med autoimmune sykdommer, og etter nøye vurdering av risiko og fordeler.

Rapporterte reaksjoner i forbindelse med overfølsomhet inkluderer (se også pkt. 4.8):

- hudreaksjoner og reaksjoner i slimhinner i varierende omfang og alvorlighetsgrad (kløe, svie, lokalisert eller generalisert urtikaria eller andre former for utslett (inkl. «fixed drug

eruption», fotodistribuert utslett), rødhet, blæredannelse, stomatitis, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom, erythema exudativum multiforme),

- lokal hevelse i vev (urtikarialt ødem, angioødem),
- konjunktivitt,
- sjeldne tilfeller av hypotensjon forbundet med sirkulatoriske reaksjoner eller andre kardiovaskulære symptomer som økning av pulsfrekvens til over 100/min (takykardi), hypertensjon, ST-segmenthevning,
- luftveissymptomer som f.eks. åndenød, økt respirasjonsfrekvens (takypné) på grunn av alvorlige og akutte overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktoide reaksjoner)
- forbigående økning i visse leverfunksjonstester (f.eks. transaminaser),
- tegn forenlig med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. oliguri, økt serumkreatinin),
- hematologiske abnormaliteter som f.eks. leukopeni, eosinofili, pancytopeni, lymfopeni, trombocytopeni, og et tilfelle av forlenget protrombintid (PT) og partiell tromboplastintid (PTT) samt tegn på disseminert intravaskulær koagulopati (DIC) basert på laboratorieprøver.
- Det er også observert uspesifikke, generelle symptomer som feber, muskeltrøtthet, artralgi, myalgi, smerte i ekstremiteter, utilpasshet, kvalme og brekninger.

Noen reaksjoner har forekommet som anafylaksi og kan være livstruende. Både alvorlige og mindre alvorlige reaksjoner ble rapportert ved bruk av mesna i regimer for å behandle både alvorlige, systemiske, autoimmune sykdommer og malignitet.

Reaksjoner har oppstått både under eller etter første behandling, etter flere uker med mesna-eksponering, eller først etter flere måneders eksponering. I flere tilfeller forekom symptomer på samme dag som eksponering, noen ganger med en tendens til kortere intervaller etter påfølgende eksponeringer. Hos noen pasienter så det ut til at forekomst og/eller alvorlighetsgrad av reaksjonen varierte med administrert dose. Gjentatte reaksjoner, i noen tilfeller med økende alvorlighetsgrad, har blitt rapportert ved re-eksponering. I noen tilfeller har imidlertid ikke reaksjonen gjentatt seg ved re-eksponering.

Noen pasienter med en tidligere mistenkt reaksjon har vist positivt resultat på forsinket-type hudtest. En negativ forsinket reaksjon utelukker imidlertid ikke overfølsomhet overfor mesna. Positive reaksjoner på umiddelbar-type hudtest har forekommet både hos pasienter med tidligere overfølsomhetsreaksjon og hos normale kontroller, og kan være relatert til konsentrasjonen av mesna-oppløsning som brukes for testing.

I noen tilfeller har overfølsomhetsreaksjoner overfor mesna blitt tolket til å ligne det kliniske bildet av sepsis, eller hos pasienter med autoimmune sykdommer ligne en forverring av den underliggende sykdommen.

Tiolforbindelser:

Mesna er en tiolforbindelse, dvs. en organisk forbindelse som inneholder en sulfhydryl (SH)-gruppe. Tiolforbindelser viser noen likheter i bivirkningsprofil, inkludert et potensial til å fremkalle alvorlige hudreaksjoner. Eksempler på legemidler som er tiolforbindelser er amifostin, penicillamin og kaptopril.

Det er ikke klart hvorvidt pasienter som opplever en negativ reaksjon på et slikt legemiddel har økt risiko for reaksjoner av noe slag, eller lignende reaksjoner, på en annen tiolforbindelse. Når det vurderes påfølgende bruk av en annen tiolforbindelse hos slike pasienter, må det imidlertid tas hensyn til muligheten for økt risiko.

Benzylalkohol:

Mesna inneholder 10,4 mg benzylalkohol per milliliter. På grunn av risiko for alvorlig toksisitet (inkludert respirasjonsdepresjon med gispning «the gasping syndrome») skal denne oppløsningen ikke brukes hos premature og nyfødte babyer, se pkt. 4.3. Benzylalkohol kan forårsake toksiske og anafylaktoide reaksjoner hos spedbarn og barn opp til 3 år.

Administrasjon av benzylalkohol har også vært assosiert med systemiske overfølsomhetsreaksjoner.

Forsiktighetsregler

Uromitexan er utviklet som et preparat for å redusere risikoen for hemoragisk cystitt forårsaket av oxazafosforin. Det vil ikke forebygge eller lindre noen av de andre bivirkningene eller toksiske effekter forbundet med oxazafosforinbehandling.

Uromitexan forebygger ikke hemoragisk cystitt hos alle pasienter og pasientene må derfor følges opp individuelt. Morgenurin må undersøkes for hematuri (mikroskopiske funn av røde blodlegemer) hver dag i forkant av oxazafosforinbehandling. Hvis hematuri utvikles når uromitexan gis sammen med oxazafosforin i henhold til anbefalte dosering, kan en dosereduksjon eller opphør av oxazafosforinbehandlingen gjøres, avhengig av alvorlighetsgraden av hematuri.

Natriuminnhold

Mesna injeksjonsvæske inneholder ca 59 mg natrium per 400 mg mesna. Dette bør tas i betraktning hos pasienter på en kontrollert natriumdiett.

Laboratorieprøver

Behandling med mesna kan føre til falske positive reaksjoner i nitroprusside natrium-baserte urinprøver (inklusive dipstick-tester) for ketonlegemer og falske positive eller falske negative reaksjoner av dipstick-tester for erytrocytter i urinen. Fargereaksjonen for ketoner blir rødlig lilla i stedet for lilla, den er mindre stabil og blekner umiddelbart ved tilsetning av konsentrert eddiksyre. For å kunne bestemme tilstedeværelsen av erytrocytter i urinen anbefales urinmikroskopi.

Behandling med mesna kan forårsake falske positive reaksjoner i Tillmans reagens-baserte urinscreeningstester for askorbinsyre.

I farmakokinetikkstudier hos friske frivillige var verdiene av serumkreatinfosfokinase (CPK) lavere i prøver tatt 24 timer etter dosering med mesna enn i prøver tatt før dosering. Tilgjengelige data er utilstrekkelige for å fastslå årsaken til dette fenomenet, men det kan tenkes å representere en betydelig interferens med tiol (f.eks, N-acetylcystein)-avhengige enzymatiske CPK-tester.

I farmakokinetikkstudier hos friske frivillige ble administrasjon av enkeltdoser med mesna vanligvis forbundet med en rask (innen 24 timer), og i noen tilfeller markert, nedgang i antall lymfocytter. Dette var normalt reversibelt innen 1 uke og var ikke nødvendigvis assosiert med kliniske bivirkninger. Tilgjengelige data er ikke tilstrekkelige for å karakterisere tidsforløpet av lymfocyttdringer under forhold med gjentatt dosering over flere dager.

I farmakokinetikkstudier hos friske frivillige var administrasjon av mesna i én eller flere dager i noen tilfeller forbundet med moderate, forbigående økninger i serumkonsentrasjon av fosfor. Det var ikke nødvendigvis assosiert med kliniske bivirkninger og mekanismen er ukjent. Dette bør vurderes når man tolker laboratorieresultater.

Pediatrisk populasjon:

Se under Benzylalkohol høyere opp i avsnittet.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Den systemiske effekten av oxazafosforiner påvirkes ikke av mesna. Kliniske studier viste at overdose av mesna ikke reduserer akutt toksisitet, subakutt toksisitet, leukotoksisk aktivitet og immunsuppressiv effekt av oxazafosforiner. Dyrestudier med isofosfamid og cyklofosfamid på ulike tumorer demonstrerte også at mesna ikke intereferer med deres antineoplastiske aktivitet. Mesna påvirker heller ikke den antineoplastiske effekten av andre cytostatika (f.eks doksorubicin, BCNU, metotreksat, vinkristin), og heller ikke den terapeutiske effekten av andre legemidler som for eksempel digitalisglukosider.

Mesna kan forsterke effekten av warfarin. Dette er rapportert i isolerte tilfeller med samtidig behandling med ifosfamid. Det anbefales nøye kontroll av koagulasjonsparametrene.

Mesna kan påvirke resultatet av visse laboratorieprøver, se pkt. 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det foreligger ikke tilstrekkelige data vedrørende bruk av mesna hos gravide eller ammende kvinner. Potensielle risikoer og fordeler for hver enkelt pasient bør nøye vurderes før forskrivning av mesna.

Da mesna brukes som beskyttelsesmiddel i forbindelse med cytostatikabehandling med oxazafosforiner, er bruken under graviditet og amming avhengig av kriteriene for typen cytostatikabehandling.

Graviditet:

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier har ikke vist embryotoksiske eller teratogene effekter av mesna. Negative resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane fostre. Dersom pasienten behandles med oxazafosforiner under graviditet bør mesna gis.

Amming:

Det er ukjent hvor mye av mesna som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan påvirkes. Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med mesna skal avsluttes/avstås fra, tatt i betraktning hvor viktig behandlingen er for moren.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som gjennomgår behandling med mesna kan oppleve bivirkninger (inkludert for eksempel synkope, ørhet, utmattelse, svimmelhet og tåkesyn) som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Beslutningen om å kjøre bil eller bruke maskiner bør tas på individuell basis.

4.8 Bivirkninger

Ettersom mesna brukes i kombinasjon med oxazafosforiner eller oxazafosforinholdig kjemoterapikombinasjon, er det ofte vanskelig å skille bivirkninger som kan skyldes mesna fra de som er forårsaket av samtidig administrert cytostatika. Bivirkningene i tabellen under er hentet fra seks farmakokinetiske studier hos 86 friske frivillige, samt rapporter etter markedsføring.

I disse studiene opplevde noen pasienter hendelser ved første mesnaeksponering og andre etter andre eller tredje eksponering. Generelt utviklet hele spektret av symptomer seg over en periode på flere timer.

Noen pasienter fikk ingen ytterligere reaksjoner etter deres første hendelse, mens andre opplevde en forverring av symptomer ved gjentatt dosering.

Bivirkningsfrekvens er basert på følgende skala: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ - $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ - $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1\ 000$), svært sjeldne ($<1/10\ 000$), ikke kjent (bivirkninger rapportert etter markedsføring).

Organsystem (MedDRA)	Bivirkninger	Frekvens
SYKDOMMER I BLOD OG LYMFATISKE ORGANER	Lymfadenopati	Vanlige
	Pancytopeni Leukopeni Lymfopeni Trombocytopeni Eosinofili	Ikke kjent
FORSTYRRELSER I IMMUNSYSTEMET	Anafylaksi Overfølsomhet	Ikke kjent

Organsystem (MedDRA)	Bivirkninger	Frekvens
STOFFSKIFTE- OG ERNÆRINGSBETINGE DE SYKDOMMER	Nedsatt appetitt Følelse av dehydrering	Vanlige
PSYKIATRISKE LIDELSER	Insomnia Mareritt	Vanlige
	Depresjon	Mindre vanlige
NEVROLOGISKE SYKDOMMER	Hodepine Ør i hodet Apati /døsighet	Svært vanlige
	Svimmelhet Parestesi Hyperestesi Synkope Hypoestesi Oppmerksomhetsforstyrrelser	Vanlige
	Krampeanfall	Ikke kjent
ØYESYKDOMMER	Konjunktivitt Fotofobi Tåkesyn	Vanlige
	Periorbitalt ødem	Ikke kjent
HJERTESYKDOMMER	Palpitasjoner	Vanlige
	Takykardi	Mindre vanlige
	Unormal EKG	Ikke kjent
KARSYKDOMMER	Rødming	Svært vanlige
	Hypotensjon	Mindre vanlige
	Hypertensjon	Ikke kjent

Organsystem (MedDRA)	Bivirkninger	Frekvens
SYKDOMMER I RESPIRASJONSORGAN ER, THORAX OG MEDIASTINUM	Nesetetthet Hoste Pleural smerte Munntørrhet Bronkospasme Dyspné Laryngealt ubehag Epistakse	Vanlige
	Takypné Hemoptyse	Ikke kjent
GASTROINTESTINALE SYKDOMMER	Abdominal smerte/kolikk Kvalme Diaré	Svært vanlige
	Slimhinneirritasjon ¹ Flatulens Brekninger Brennende smerte (substernalt / epigastrisk) Forstoppelse Tannkjøttblødning	Vanlige
	Stomatitt Vond smak i munnen	Ikke kjent
SYKDOMMER I LEVER OG GALLEVEIER	Forhøyede levertransaminaser	Vanlige
HUD-OG UNDERHUDS- SYKDOMMER	Utslett ²	Svært vanlige
	Kløe Hyperhidrose	Vanlige

Organsystem (MedDRA)	Bivirkninger	Frekvens
	Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnsons syndrom Erythema exudativum multiforme Legemiddelindusert hypersensitivitetssyndrom* Sår og/eller blemmer/vabler ** Angioødem ”Fixed drug eruption” Fotodistribuert utslett Urtikaria Svie Erytem	Ikke kjent
SYKDOMMER I MUSKLER, BINDEVEV OG SKJELETT	Artralgi Ryggsmerter Myalgi Smerte i ekstremiteter Smerte i kjeven	Vanlige
	Muskeltretthet	Mindre vanlige
SYKDOMMER I NYRE OG URINVEIER	Dysuri	Vanlige
	Tegn på nedsatt nyrefunksjon	Ikke kjent
GENERELLE LIDELSER OG REAKSJONER PÅ ADMINISTRASJONS- STEDET	Reaksjoner på infusjonstedet - kløe - utslett - smerte - erytem - urtikaria - hevelse - veneirritasjon - tromboflebitt	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent
	Pyreksi Influensalignende sykdom	Svært vanlige
	Frysninger/frostanfall Utmattelse Brystmerter Utilpasshet	Vanlige
	Irritabilitet	Mindre vanlige

Organsystem (MedDRA)	Bivirkninger	Frekvens
	Pseudoallergiske reaksjoner	Sjeldne
	Ansiktsødem	Ikke kjent
UNDERSØKELSER	Laboratorieverdier forenelig med disseminert intravaskulær koagulasjon Forlenget protrombintid Forlenget aktivert partiell tromboplastintid	Ikke kjent

¹Oral, rektal

²Inkluderer ikke-kløende, kløende, erytem / erytematøst, eksematøst, papulært og/eller makulært utslett.

* Utslett med eosinofili og systemiske symptomer

** Mukokutan, kutan, mukosal, oral, vulvovaginal, anorektal

Overfølsomhet

Det er rapportert om isolerte tilfeller av delvis organrelaterte overfølsomhetsreaksjoner, f.eks. noen tilfeller forbundet med redusert antall blodplater (trombocyttopeni), reaksjoner i hud og slimhinner med varierende omfang og alvorlighetsgrad (utslett, kløe, rødhet, blemmedannelse, toksisk epidermal nekrolyse (Lyell syndrom), Stevens-Johnsons syndrom), lokal hevelse i vev (urtikaria ødem) og konjunktivitt.

Svært sjeldne tilfeller av hypotensjon forbundet med sirkulatoriske reaksjoner og økt puls til over 100/min (takykardi), så vel som økt respirasjonsfrekvens (takypne) forbundet med alvorlige akutte overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktoide reaksjoner), hypertensjon, ST-segmenthevning, myalgi og også en forbigående økning i visse lever funksjonstester (f.eks. transaminaser) er rapportert.

Reaksjoner på infusjonsstedet

Hos enkelte pasienter som opplevde lokale hudreaksjoner på infusjonsstedet resulterte påfølgende eksponering med mesna i en hudreaksjon i andre områder. Veneirritasjon kan reduseres ved fortykning med sterilt vann hos særlig følsomme pasienter.

Hud-/slimhinnereaksjoner

Hud- og slimhinnereaksjoner ble rapportert å forekomme etter både intravenøs og oral mesna. Disse reaksjonene inkluderte bl.a. utslett, kløe, rødme, slimhinneirritasjon, pleural smerte og konjunktivitt. Omtrent en fjerdedel av pasientene som opplevde en uønsket hendelse fikk hud-/slimhinnereaksjoner i forbindelse med andre symptomer, som inkluderte, dyspné, feber, hodepine, gastrointestinale symptomer, tretthet, utilpasshet, myalgi og influensalignende symptomer.

Gastrointestinale reaksjoner

Gastrointestinale bivirkninger er rapportert i farmakokinetikkstudier med friske frivillige og inkluderte kvalme, brekninger, diaré, magesmerte/kolikk, epigastrisk smerte/svie, forstoppelse og flatulens. Det ble rapportert å forekomme etter både intravenøs og oral administrasjon av mesna.

Pediatrisk populasjon

Benzylalkohol kan forårsake respirasjonsdepresjon hos premature og nyfødte babyer, samt toksiske og anafylaktiske reaksjoner hos barn opptil 3 år. Se pkt. 4.3 og 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.statenslegemiddelverk.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Rapporter om utilsiktet overdose og observasjoner fra en høydose toleransestudie med friske frivillige viste at enkeltdoser av mesna i området fra ca 4 g til 7 g kan forårsake symptomer som kvalme, magesmerte/kolikk, diaré, hodepine, kaldsvette, skjelving, utmattelse, smerter i lemmer og ledd, utslett, rødme, blekhet, anuri, hypotensjon, takykardi, parestesi, feber og dyspné hos voksne.

En betydelig økt forekomst av kvalme, brekninger og diaré har også blitt funnet hos oxazafosforinbehandlede pasienter som fikk ≥ 80 mg mesna per kg per dag intravenøst, sammenlignet med pasienter som fikk lavere doser eller kun væskebehandling.

Det finnes ingen kjente antidot mot mesna. På grunn av muligheten for anafylaktiske reaksjoner som beskrevet i avsnitt 4.3 og 4.8, må det sørges for at adekvat akutt medisinsk behandling er tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Uroprotektor ATC-kode V03A F01

Mesna forebygger urinveistoksisitet forårsaket av oxazafosforiner (cyklofosamid, ifosfamid). Preparatet binder seg til den toksiske oxazafosforin-metabolitten akrolein og danner en ikke-toksisk forbindelse. Mesna bidrar også til en langsommere nedbrytning av 4-hydroksymetabolitter, noe som reduserer dannelsen av akrolein i urinen. Mesna blir raskt metabolisert ved autooksidasjon til mesnadisulfid (dimesna). Dimesna blir hurtig transportert til nyrene, og i nyretubuliepitelet blir det redusert til den frie tiol-fordbindelsen som så reagerer kjemisk med toksiske oxazafosforin-metabolitter i urinen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Mer en 90 % av mesna omdannes raskt i serum til inaktivt dimesna (halveringstid ca. 17 minutter). Etter glomerulær filtrering reabsorberes dimesna i nyretubuli og spaltes til aktivt mesna vha. enzymet glutathion reduktase. Halveringstiden i eliminasjonsfasen er ca. 1,2 timer. Substansen skilles hovedsakelig ut via nyrene. Urinutskillelsen er proporsjonal med gitt dose opp

til 2400 mg. Det har ikke vært gjort studier med høyere doser. Det meste av dosen er utskilt etter 8 timer. Etter 24 timer er 65-75 % av dosen gjenfunnet i urin som modersubstans og metabolitt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning utover det som allerede er nevnt i preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

1 ml injeksjonsvæske, ampuller: Dinatriumedetat 0,25 mg, natriumhydroksid til pH 7,5, vann til injeksjonsvæsker

1 ml injeksjonsvæske, hetteglass: Dinatriumedetat 0,25 mg, benzylalkohol 10,4 mg (konserveringsmiddel), natriumhydroksid til pH 7,5, vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Mesna er uforenlig in vitro med cisplatin, karboplatin og sennepsanaloger.

Mesna må ikke gis i samme infusjonsoppløsning som cisplatin/karboplatin da denne blandingen vil gul-farges. Legemidlet kan gis i samme behandlingsregime forutsatt at det administreres gjennom separate innganger eller ved forskjellige tidspunkter.

Hetteglass:

Benzylalkohol som finnes i hetteglass med mesna kan redusere stabiliteten av cyklofosfamid og ifosfamid.

En blanding av mesna og epirubicin fører til inaktivering av epirubicin og bør unngås.

6.3 Holdbarhet

Ampuller: 5 år.

Hetteglass: 3 år. Åpnet hetteglass må brukes innen 8 dager.

For ferdige blandinger er kjemisk og fysisk stabilitet påvist i 24 timer ved høyst 25 °C. Av mikrobiologiske årsaker anbefales det at ferdige blandinger brukes umiddelbart etter tilberedning. Om de ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for å følge instruksjoner vedrørende holdbarhet og oppbevaring. 24 timer ved høyst 25 °C må ikke overskrides.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller (glass) 15 x 4 ml resp. 10 x 10 ml.
Hetteglass 10 ml resp. 50 ml.

6.6 Spesielle forhold for destruksjon og annen håndtering

Kan blandes i samme drypp som ifosfamid og cyklofosfamid.
Oppløsningen kan blandes i 25 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker og denne løsningen blandes igjen med infusjonsvæsken, for eksempel natriumklorid 9mg/ml, glukose 50mg/ml eller Ringer-laktat.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Medical AB
Box 63
SE-164 94 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7606

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

08.01.91 / 08.02.96/06.10.2010

10. OPPDATERINGSDATO

03.08.2020