

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

UROMITEXAN, 100 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süstelahuse 1 ml sisaldab 100 mg mesnat. 1 ampull (4 ml) sisaldab 400 mg mesnat.
INN. Mesnum

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Oksasafosforiinide (ifosfamiid, tsüklofosfamiid, trofosfamiid) poolt põhjustatud kuseteede toksilisuse (hemorraagiline tsüstiit, mikrohematuuria) profülaktika.

Mesnat tuleb alati manustada koos ifosfamiidiga. Mesnat tuleb alati kasutada oksasafosforiinide (tsüklofosfamiid, trofosfamiid) annuste kasutamisel üle 10mg/kg kehakaalu kohta ja riskipatsientidel. Riskifaktorid on: eelnev vaagnapiirkonna kiiritusravi, tsüstiidi tekkimine eelneva ifosfamiidi, tsüklofosfamiidi või trofosfamiidi ravi ajal ning varem esinenud kuseteede haigused.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Oksasafosforiinide urotoksiliste toimete vältimiseks tuleb patsiendile manustada küllaldaselt Uromitexan'i. Uriini eritumine peab olema 100 ml/t (nagu nõutakse oksasafosforiinide ravi ajal) ning patsienti tuleb uurida ravi ajal hematuuria ja proteinuuria osas. Uromitexan-ravi kestvus peab olema võrdeline oksasafosforiinide ravi kestvusega pluss aeg, mis kulub oksasafosforiinide metaboliitide kontsentratsiooni langemiseni uriinis alla toksilise taseme. See periood kestab tavaliselt 8...12 tundi pärast oksasafosforiidide ravi lõppu ning sõltub oksasafosforiinide raviskeemist.

Kui ei ole teisiti määratud, siis manustatakse UROMITEXANI veenisiseselt (15...30-minutiliste injektsioonidena) 20% oksasafosforiini annusest üheaegselt oksasafosforiini infusiooniga (0-punkt) ning seejärel 4 ja 8 tundi pärast oksasafosforiini manustamist.

Näide UROMITEXANI manustamisest oksasafosforiini süstimise korral:

Aeg	0-punkt (kell 8.00)	4 tundi hiljem (kell 12.00)	8 tundi hiljem (kell 16.00)
oksasafosforiini annus	2,4 g/m ² kehapinna kohta	—	—
UROMITEXANI annus	480 mg/m ² kehapinna kohta	480 mg/m ² kehapinna kohta	480 mg/m ² kehapinna kohta

Kasvajavastase ravi korral väga suurte oksasafosforiini annustega (enne luuüdi transplantatsiooni) võib UROMITEXANI üldannust lastel ja täiskasvanutel suurendada 120...160%-ni vastavast oksasafosforiini annusest: manustada seda 3 manustamiskorral 40% vastavast oksasafosforiini annusest (ajapunktid 0, 4 ja 8 tundi), kasutada 4 manustamiskorda 3-tunniste intervallidega (ajapunktid (0, 3, 6, 9 tundi). Laste puhul tuleb kinni pidada 3-tunnistest intervallidest. Pärast UROMITEXANI esimest manustamiskorda (20% oksasafosforiini annusest) võib ülejäänud algselt arvestatud üldannusest manustada 24 tunni jooksul perfuuseriga.

Ifosfamiidi manustamisel püsiinfusioonina on otstarbekas pärast UROMITEXANI esimest annust (20% ifosfamiidi annusest) kasutada selle püsiinfusiooni kuni 100%-ni tsütostaatikumi annusest. Uroprotektiivse toime tõttu tuleb UROMITEXANI infusiooni jätkata 6...12 tundi pärast ifosfamiidi püsiinfusiooni lõpetamist, manustades veel kuni 60% tsütostaatikumi annusest (seega mesna annus kokku kuni 180% ifosfamiidi annusest).

Näide UROMITEXANI manustamisest ifosfamiidi 24-tunnise püsiinfusiooni korral.

Aeg	0-punkt	24... 30...36 tundi hiljem
Ifosfamiidiannus	5 g/m ² kehapiinna kohta (~125 mg/kg)	
UROMITEXANI boolusannus	1 g/m ² kehapiinna kohta (~25 mg/kg)	
UROMITEXANI infusioon	kuni 5 g/m ² kehapiinna kohta (~125 mg/kg)	2,5 g/m ² kehapiinna kohta (~62,5 mg/kg)

Ifosfamiidi püsiinfusiooni lõppemisel võib mesnat manustada ka kolme injektsioonina, iga injektsioon 20% tsütostaatikumi annusest (ajapunktid 24, 30, 36 tundi).

Spetsiaalsed annustamisjuhised

Lapsed

Mesna kasutamise ohutus ja efektiivsus pole lastel kindlaks tehtud. Kuna lapsed urineerivad sagedamini, tuleb neil Uromitexan'i annustevahelist intervalli vähendada 3 tunnini.

Ravi korral väga suurte oksasafosforiini annustega (enne luuüdi transplantatsiooni) tuleb Uromitexan'i boolusannused alati manustada lühemate intervallidega (nt 20% ajapunktis 0, 1, 3, 6, 9, 12 tundi). Boolusannustamise asemel võib kasutada lühiajalisi 15 minutit infusioone.

Vanemaealised patsiendid

Kliinilisi uuringuid pole piisavalt läbi viidud üle 65-aastastel patsientidel, et välja selgitada, kas nad reageerivad erinevalt noorematest patsientidest. Üldiselt peaks oksasafosforiinide annustamine toimuma vanemaealistel ettevaatlikult, kuna sagedamini võivad esineda maksa-, südame- või neerufunktsiooni häired. Oksasafosforiinide ja Uromitexan'i annuste vahetamine peaks jääma samaks.

Riskipatsiendid

Patsientidel, kel on urotrakti kahjustused eelneva vaagnapiirkonna kiiritusravi või oksasafosforiinide ravi järgselt, või patsientidel, kes pole Uromitexan'i saanud standardannustes ning eelnevate urotrakti haigustega patsientidel tuleks manustada Uromitexan'i 40% oksasafosforiinide annusest lühemate kui 4 tunniste intervallidega ning manustamiskordi suurendada.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste sisalduse ja värvimuutuse suhtes.

Lahuseid, mille värvus on muutunud, mis on hägused või sisaldavad nähtavaid osakesi, ei tohi kasutada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

HOIATUSED

Ülitundlikkus

Pärast mesna manustamist uroprotektorina on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest mesna suhtes. Sealhulgas naha ja nahaaluskoe sümptomid (vt lõik 4.8).

Veel on teatatud raskete bulloossete ja haavandiliste naha ning limaskesta reaktsioonide juhtudest. Mõned reaktsioonid leiti olevat vastavuses Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi või multiformse eksudatiivse erüteemi sümptomitega.

Mõnel juhul kaasnes nahareaktsioonidega üks või mitu muud sümptomit, näiteks

- palavik;
- südame-veresoonkonna sümptomid [hüpotensioon (mõnel juhul raskesti vedelikravile alluv), tahhükardia, EKG-l perimüokardiidile viitavad tunnused; vt lõik 4.8];
- ägeda neerukahjustuse nähud;
- kopsusümptomid (hüpoksia, respiratoorne düstress, bronhospasm, tahhüpnöe, köha, verirõga; vt lõik 4.8);
- hematoloogilised kõrvalekalded (dissemineeritud intravaskulaarse koagulopaatiale viitavad laboratoorsed näitajad, leukopeenia, eosinofiilia, lümfopeenia, trombotsütopeenia, pantsütopeenia; vt lõik 4.8);
- maksaensüümide suurenenud sisaldus;
- iiveldus, oksendamine;
- jäsemete valu, liigesevalu, lihasvalu, halb enesetunne;
- stomatiit ja
- konjunktiviit.

Mõnel juhul on esinenud anafülaksiat.

On teatatud ka palavikust, millega kaasneb küll hüpotensioon, aga mitte nahanähud.

Nii rasketest kui ka vähem väljendunud reaktsioonidest on teatatud seoses mesna kasutamisega raskete süsteemsete autoimmuunhaiguste ja pahaloomuliste kasvujate raviskeemides.

Enamikul juhtudel on reaktsioonid tekkinud ravimi esmakordse manustamise ajal või järel või mitu nädalat pärast mesna manustamist. Muudel juhtudel täheldati esimest reaktsiooni alles pärast ravimi manustamist mitme kuu vältel.

Paljudel juhtudel ilmsid sümptomid manustamispäeval ja kalduvusega tekkida korduval manustamisel pigem lühemate intervallidega.

Mõnedel patsientidel erines reaktsiooni teke ja/või raskus sõltuvalt manustatud annusest.

On teatatud korduvate kokkupuudete puhul tekkinud korduvatest reaktsioonidest, mille raskus on mõnel juhul iga korruga süvenenud. Mõnel juhul reaktsioon uuel kokkupuutel ei kordunud.

Mõnedel patsientidel, kellel on anamneesis reaktsioon, on hilist tüüpi nahatesti tulemused olnud positiivsed. Negatiivne hilisreaktsioon ei välista siiski ülitundlikkust mesna suhtes. Testimisel saadud positiivsed kiiret tüüpi nahareaktsioonid on patsientidel tekkinud sõltumata eelnevast kokkupuutest mesnaga või ülitundlikkusreaktsioonidest anamneesis ja need võivad olla seotud testimiseks kasutatava mesna lahuse kontsentratsiooniga.

Ravimi väljakirjutaja peab

- olema teadlik selliste reaktsioonide tekkimise võimalusest ja sellest, et reaktsioonid võivad korduval kokkupuutel muutuda raskemaks ning mõnel juhul osutada eluohtlikeks;
- olema teadlik, et ülitundlikkusreaktsioonid mesna suhtes on sarnased sepsise kliinilise pildiga ja autoimmuunhaigustega patsientidel olemasoleva haiguse ägenemisega.

Tioolide sisaldus

Mesna on tiooliühend, st sulfhüdrüülrühma (SH) sisaldav orgaaniline ühend. Tiooliühendite kõrvaltoimete profiilis leidub mõningaid sarnasusi, sealhulgas raskete nahareaktsioonide tekke võimalus. Tiooliühendeid sisaldavad ravimid on näiteks amifostiin, penitsillamiin ja kaptopriil.

Ei ole selge, kas patsientidel, kellel on tekkinud sellise ravimi kõrvaltoime, on suurenenud risk mis tahes reaktsioonide või sarnaste reaktsioonide tekkeks muude tiooliühendite puhul. Sellistel patsientidel tuleb mõne muu tiooliühendi kasutamisel arvestada võimaliku suurenenud riskiga.

ETTEVAATUSABINÕUD

Mesna kasutamine ei hoia kõigil patsientidel ära hemorraagilise tsüstiidi teket. Seega tuleb patsiente jälgida.

Uriinihulk tuleb hoida piisavana, nagu ravimisel oksasaforiiniga ette nähtud.

Naatriumisisaldus

Mesna süstelahus sisaldab ligikaudu 59 mg naatriumi 400 mg mesna kohta.

Mõju laboratoorsetele analüüsidele

Ravi mesnaga võib põhjustada valepositiivseid reaktsioone ketokehadele naatriumnitroprussiidipõhistes uriinianalüüsides (sealhulgas ribaanalüüsil). Jää-äädikhappe lisamisega saab eristada valepositiivset tulemust (kirsipunane värvus, mis kaob) ja tõest positiivset tulemust (punakasvioletne värv, mis tugevneb).

Ravi mesnaga võib põhjustada valepositiivseid reaktsioone askorbiinhappele Tillmani reaktiivil põhinevates uriini sõelanalüüsides.

Farmakokineetika uuringutes tervetel vabatahtlikel olid seerumi kreatiinfosfokinaasi (KPK) väärtused väiksemad proovides, mis võeti 24 tundi pärast mesna manustamist, kui neis, mis võeti enne ravimi manustamist. Kuigi olemasolevad andmed ei ole piisavad nähtuse põhjuse kindlakstegemiseks, võib seda pidada märgiks olulisest mõjust tioolsõltuvatele (nt N-atsetüültsüsteini) ensümaatilistele KPK analüüsidele.

Vt ka teavet lõigus 4.8 farmakokineetilistes uuringutes täheldatud kõrvalekallete kohta laborianalüüsides.

Kasutamine lastel

Mesna ohutust ja efektiivsust lastel (< 16-aastastel) ei ole Baxteri tehtud kliinilistes uuringutes tõendatud. Siiski on meditsiinialases kirjanduses viiteid mesna kasutamisele pediatrilistel patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uromitexan ei mõjuta oksasafosforiinide süsteemseid toimeid. Kliinilised uuringud on tõestanud, et Uromitexan'i üleannustamine ei vähenda oksasafosforiinide ägedat, subakuutset toksilisust ning leukotoksilist aktiivsust ja immunosupressiivset toimet. Loomkatsetes ifosfamiidi ja tsüklofosfamiidiga on selgunud, et Uromitexan ei mõjuta nende kasvavajavastast toimet erinevat tüüpi tuumoritele.

Uromitexan ei mõjuta ka teiste tsütotoksiliste ainete kasvavajavastast toimet (nt adriamütsiin, BCNU, metotreksaat, vinkristiin) ning ka teiste ravimite nagu nt digitaalise glükosiidide ravitoimet.

Toit ei mõjuta mesna imendumist ega uriiniga eritumist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puuduvad piisavad andmed mesna kasutamise kohta rasedatel või imetavatel naistel. Arstid peavad enne mesna väljakirjutamist iga konkreetse patsiendi puhul hoolikalt kaaluma võimalikke riske ja oodatavat kasu.

Rasedus ja imetamine on tsütostaatilise ravi vastunäidustused ja seega ei ole tõenäoline Mesna kasutamine nendes olukordades.

Kui konkreetne patsient saab raseduse ajal ravi oksasafosforiiniga, siis tuleb sellele patsiendile manustada Mesnat.

Emad ei tohi nende ravimitega ravimise ajal lapsi imetada.

Loomkatsetes ei ole leitud tõendeid mesna embrüotoksilise või teratogeense toime kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mesnaga ravitavatel patsientidel võivad tekkida soovimatud toimed (sh sünnikoop, peapööritus, letargia/unisus, pearinglus ja ähmane nägemine), mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Otsus autojuhtimise või masinate käsitlemise kohta tuleb teha iga patsiendi puhul eraldi.

4.8 Kõrvaltoimed

Mesna kasutamisega seoses kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed (> 10%): peavalu, infusioonikoha reaktsioonid, kõhuvalu/koolikud, peapööritus, letargia/unisus, püreeksia, lööve, diarröa, iiveldus, punetus ja gripilaadne haigus.

Mesna kasutamisega seotud kõige raskemad kõrvaltoimed on toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, anafülaksia ja ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).

Et mesnat kasutatakse kombinatsioonis oksasafosforiinidega või oksasafosforiine sisaldava kombineeritud keemiaraviga, on sageli raske eristada mesnast ja samal ajal manustatud tsütotoksilistest ravimitest tingitud kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb järgmisel skaalal: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$; $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (turustamisjärgsete kogemuste põhjal teatatud kõrvaltoimed)

MedDRA organsüsteemi klass (SOC)	Kõrvaltoime	Sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfadenopaatia Pantsütopeenia Leukopeenia Lümfopenia	Sage Teadmata Teadmata Teadmata

	Trombotsütopeenia Eosinofiilia	Teadmata Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Anafülaksia Ülitundlikkus	Teadmata Teadmata
Ainevahetus-ja toitumihäired	Söögiisu vähenemine Janutunne	Sage Sage
Psühhiaatrilised häired	Unetus Hirmuunenäod	Sage Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu Pearinglus Letargia/unisus Peapööritus Paresteesia Hüperesteesia Sünkoop Hüpoesteesia Tähelepanu häirumine Krambid	Väga sage Väga sage Väga sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Teadmata
Silma kahjustused	Konjunktiviit Fotofoobia Ähmane nägemine Periorbitaalne ödeem	Sage Sage Sage Teadmata
Südamehäired	Palpitatsioonid Normist kõrvalekalduv elektrokardiogramm Tahhükardia	Sage Teadmata Teadmata
Vaskulaarsed häired	Punetus Hüpotensioon Hüpertensioon	Väga sage Teadmata Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired	Ninakinnisus Kõha Pleuriitiline valu Suukuivus Bronhospasm Düspnoe Ebamugavustunne kõris Ninaverejooks Respiratoorne distress, hüpoksia Vähenenud hapnikusaturatsioon Tahhüpnöe Hemoptüüs	Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhuvalu/koolikud Iiveldus Kõhulahtisus Limaskesta ärritus ¹ Kõhupuhitus Oksendamine Põletav valu (rinnaku all / ülakõhus) Kõhukinnisus Igemete veritsus Stomatiit Halb maitse suus	Väga sage Väga sage Väga sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Teadmata Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside sisalduse suurenemine Hepatiit	Sage Teadmata

	Gammaglutamüüli transferaasi suurenenud sisaldus Vere aluselise fosfataasi suurenenud sisaldus	Teadmata Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ² Sügelus Hüperhidroos Toksiline epidermaalne nekroliüs Stevensi-Johnsoni sündroom Multiformne erüteem Ravimlööve * Haavandid ja/või villid ** Angioödeem Fikseerunud lööve Lööve valgusele eksponeeritud piirkonnas (ingl <i>photodistributed rash</i>) Urtikaaria Põletustunne Erüteem	Väga sage Sage Sage Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artralgia Seljavalu Müalgia Valu jäsemetes Valu lõualuus	Sage Sage Sage Sage Sage
Neerude ja kuseteede häired	Düsuuria Äge neerupuudulikkus	Sage Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Infusioonikoha reaktsioonid - Infusioonikoha sügelus - Lööve infusioonikohas - Valu infusioonikohas - Punetus infusioonikohas - Nõgeslööve infusioonikohas - Turse infusioonikohas Püreeksia Gripilaadne haigus ³ Kangestused Väsimus Valu rinnus Halb enesetunne Näo turse Perifeerne turse Asteenia Infusioonikoha reaktsioonid****	Väga sage Väga sage Väga sage Sage Sage Sage Sage Sage Väga sage Väga sage Sage Sage Sage Sage Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
Uuringud	Dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni laboratoorsed tunnused Protrombiini aja pikenemine Aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine	Teadmata Teadmata Teadmata

¹ suu, pärasoole limaskesta ärritus

² sh mittesügelev, sügelev, erüteem, erütematoosne, eksematoosne, papuloosne ja/või makuloosne lööve.

* koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega

** limaskesta-naha, limaskesta, suu, vulvovaginaalse, anorektaalse

**** tromboflebiit, ärritus

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

- Aeg kõrvaltoimete ilmnemiseni

Mõned osalejad kogesid kõrvaltoimeid esimesel kokkupuutel mesnaga ja teised pärast teist või kolmandat kokkupuudet. Üldiselt ilmnis osalejal sümptomite kogu spekter mõne tunni jooksul. Korduval manustamisel ei lisandunud mõnedel patsientidel mingeid muid reaktsioone, samas kui teistel osalejatel korduval manustamisel kõrvaltoimed süvenesid.

- Infusioonikoha reaktsioonid

Mõnedel osalejatel, kellel oli tekkinud infusioonikohas paikne nahareaktsioon, põhjustasid järgmised mesna manustamiskorrad nahareaktsioonide tekke teistes kohtades.

- Naha/limaskesta reaktsioonid

Pärast mesna manustamist nii veenisiseselt kui ka suukaudselt teatati naha ja limaskesta reaktsioonidest. Need olid lööve, sügelus, õhetus, limaskesta ärritus, pleuriitiline valu ja konjunktiviit. Ligikaudu üks neljandik mis tahes kõrvaltoimetega osalenutest koges naha/limaskesta reaktsioone koos teiste kõrvaltoimetega, sealhulgas düspnoe, palavik, peavalu, seedetrakti sümptomid, unisus, halb enesetunne, lihasvalu ja gripilaadsed sümptomid.

- *In vivo* toime lümfotsüütide arvule

Farmakokineetika uuringutes tervetel vabatahtlikel oli mesna üksikannuste manustamine tavaliselt seotud kiire (24 tunni jooksul) ja mõnel juhul märkimisväärse lümfotsüütide arvu vähenemisega, mis üldiselt taastus 1 nädala jooksul pärast manustamist. Uuringute andmed korduva manustamise kohta mitme päeva jooksul on ebapiisavad, et iseloomustada lümfotsüütide arvu muutumise aega sellistes tingimustes.

- *In vivo* mõju seerumi fosforisisaldusele

Farmakokineetika uuringutes tervetel vabatahtlikel oli mesna manustamine ühel või mitmel päeval seotud mõnel juhul seerumi fosforisisalduse mõõduka suurenemisega, mis oli mööduv.

Neid mõjusid tuleb arvestada laboratoorsete tulemuste tõlgendamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teated tahtmatu üleannustamise kohta ja tervetel vabatahtlikel läbi viidud suurte annuste talutavuse uuringu andmed näitasid, et mesna manustamine täiskasvanutele üksikannusena vahemikus ligikaudu 4...7 g võib põhjustada selliseid sümptomeid nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu/koolikud, diarröa, peavalu, väsimus, jäsemete ja liigeste valu, lööve, punetus, hüpotensioon, bradükardia, tahhükardia, paresteesia, palavik ja bronhospasm.

On leitud ka märgatavalt suurenenud iivelduse, oksendamise ja diarröa esinemise määra oksasafosforiiniga ravitud patsientidel, kes said intravenoosselt ≥ 80 mg mesnat kg kehmassi kohta ööpäevas võrreldes väiksemaid annuseid või ainult vedelikravi saanud patsientidega.

Spetsiifilist antidooti mesnale ei tunta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Uromitexan on aine oksasafosforiinide poolt põhjustatud kuseteede toksilisuse profülaktikaks.

ATC-kood: V03AF01

Toimeaine mesna on sünteetiline sulfüdrüülühend, mis on määratletud kui naatrium-2- merkaptoetaan sulfonaat. Farmakoloogilised ja toksikoloogilised uuringud on näidanud, et mesnal on madal toksilisus. Süsteemselt manustatud mesna farmakoloogiline ja toksikoloogiline inertsus ning suurepärase detoksikatsiooni toime kusteedele on tingitud tema farmakokineetikast. Mesna toimemehhanism põhineb oksasafosforiinide urotoksiliste hüdroksümetaboliitide stabiliseerimises ja mittetoksiliste liitühendite moodustamises akroleiiniga. Nende reaktsioonide kaudu toimub tsütostaatikumi detoksifikatsioon neerudes ja kuseteedes.

Mesna disulfiid, mis muutub neerudes kolmeks tiolühendiks, reageerib keemiliselt urotoksiliste oksasafosforiinide metaboliitidega (akroleiin, 4-hüdroksüifosfamiid või 4-hüdroksütsüklofosfamiid), põhjustades nende detoksikatsiooni. Esimene aste detoksikatsiooniprotsessis on mesna sidumine 4-hüdroksü- metaboliidiga, mille tagajärjel tekib 4- sulfoetüülio ühend. Paljudes modelleerimisuuringutes kombinatsioonis ifosfamiidiga (kasutades 20 kordseid annuseid), pole esinenud tuumorivastase toime vähenemist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mesna kui vaba tiolühend muutub veres kiiresti disulfiidmetaboliidiks, mis redutseeritakse glomerulaarse filtratsiooni tulemusena uuesti vabaks tiolühendiks. Eritumine toimub peaaegu täielikult neerude kaudu ja algab kohe pärast preparaadi manustamist. Annustes 2...4 g/m², on ifosfamiidi poolväärtusaeg 4...8 tundi. Mesna adekvaatse taseme säilitamiseks kuseteedes urotoksiliste oksasafosforiinide metaboliitide elimineerimiseks on vajalik mesna korduv manustamine.

Seonduvus plasmavalkudega on 69...75%.

Intravenoosne manustamine

Pärast mesna 800 mg annuse intravenoosset manustamist, on mesna ja dimesna poolväärtusaeg veres vastavalt 0,36 ja 1,17 tundi. Ligikaudu 32% ja 33% annusest elimineeritakse uriinis 24 tunni jooksul vastavalt mesna ja dimesnana. Ravim eritub pärast ühekordset manustamist 4 tunni jooksul. Mesna plasmakliirens on 1,23 l/tunnis/kg kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mesna on farmakoloogiliselt inertne ja mittetoksiline tiolühend, mis kiiresti eritub neerude kaudu ega ladestu kudedes. Detoksikatsiooniefekt piirdub neerude ja kuseteedega, oksasafosforiinide süsteemseid kõrvaltoimeid ja kasvajatevastast toimet see ei mõjuta. Loomkatsetes ei ole mesna põhjustanud mutageenseid, kantserogeenseid ega teratogeenseid toimeid.

Reproduktiooniuringud on läbiviidud suukaudsetes annustes 1000 mg/kg kohta küülikutel ja 2000 mg/kg kohta rottidel (ligikaudu 10 korda suuremates annustes, kui terapeutiliselt inimestele on soovitatud) ning loodet kahjustavat toimeid ei ole täheldatud.

Letaalsed on olnud rottidele ja hiirtele suukaudsed annused 6,1 ja 4,3 g/kg (ca 15 ja 22 korda suuremad annused kui maksimaalselt soovitatud annused inimestele). Surm on tekkinud kõhulahtisuse, krampide, hingamishäirete ja tsüanoosi tagajärjel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumedetaat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Mesna ei sobi *in vitro* tsiplatini, karboplatini ja lämmastikipriidiga.

Mesna ja epirubitsiini segamine põhjustab epirubitsiini inaktiveerumist ning seda tuleb vältida.

6.3 Kõlblikkusaeg.

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril 15...30°C.

Mitte kasutada pärast pakendil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

UROMITEXAN 400 mg ampullid: värvitud, 5 ml, valge murdejoonega, hüdrolüütiline klaas. Pakendis on 15 ampulli, mis sisaldavad 4 ml süstelahust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
D-33790 Halle
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

182797

9. MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

12.12.1997/28.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015