

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ (SMPC)

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Uromitexan® (Уромитексан) 400 mg/4ml раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор за инјекција содржи месна 100 mg

Експииенси: Натриум едетат, натриум хидроксид

За целосната листа на експииенси, погледни дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјекција.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Превенција на токсичитет во уринарниот тракт предизвикан од оксазафосфорини (активните супстанции во Holoxan®: ifosfamide, Endoxan®: cyclophosphamide, Ixoten®: trofosfamide), особено кај високо-ризични пациенти со претходна радијациона терапија во мала карлица, цистит поврзан со претходна терапија со Holoxan®, Endoxan® или Ixoten®, или со историја за заболувања на уринарниот тракт.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Доволно месна мора да се администрира соодветно за да го заштити пациентот од уротоксичните ефектите од оксазафосфорините.

Времетраењето на третманот со месна треба да биде соодветен на третманот со оксазафосфорините, дополнително со времето потребно за уринарната концентрација на метаболитите на оксазафосфорините да се спушти на нетоксични нивоа. Ова обично се случува во рок од 8-12 часа по завршувањето на третманот со оксазафосфорини, но може и да се разликува во зависност од распоредот на дозирање со оксазафосфорини.

Уринирањето треба да се одржува 100ml/час (како што се бара при третман со оксазафосфорини) и во текот на третманот урината треба да се испитува за хематурија и протеинурија.

Парентералните лекови треба визуелно да се прегледаат од цврсти честички и обезбојување пред администрацијата.

Не треба да се користи раствор што е обезбоен, заматен или има присуство на видливи цврсти честички.

Кога ифосфамид или циклофосфамид се користи како iv болус: Месна се администрира како интравенска инјекција во тек на 15-30 минути на 20% од истовремено администрираниот оксазафосфорин, на тежинско тежински однос (w / w). Иста доза на месна се повторува по 4 и



8 часа. Вкупната доза на Месна е 60% (w / w) од дозата на оксазафосдорините. Ова се повторува секогаш кога се користат цитотоксични агенси.

Пример распоред на дозирање:

	0h	4h	8h
Циклофосфамид/ифосфамид	2g	-	-
mesna	400mg	400mg	400mg

Ако е потребно, дозата на mesna може да се зголеми до 40% од дозата на oxazaphosphorine администрирани четири пати на три часовни интервали (0, 3, 6 и 9 часа). (Вкупна доза = 160% (w / w) од дозата на oxazaphosphorine). Оваа поголема доза се препорачува кај деца, кај пациенти кај кои уринарниот епител може да биде оштетен од претходниот третман со oxazaphosphorine или радијациона терапија на карлицата, или кај пациенти кои не се соодветно заштитени со стандардна доза на mesna.

Пример распоред на дозирање:

	0h	3h	6h	9h
Циклофосфамид/ифосфамид	2g	-	-	
mesna	800mg	800mg	800mg	800mg

Кога ифосфамид се администрира како 24-часовна инфузија: mesna може да се користи како истовремена инфузија. Иницијално 20% (w / w) од вкупната доза ифосфамид администриран како i.v. болус, а потоа инфузија од 100% (w / w) од ifosfamide во текот на 24 часа, проследено со уште 12-часовна инфузија од 60% (w / w) од дозата на ifosfamide.

Вкупна доза на mesna = 180% од дозата на ифосфамид.

Пример распоред на дозирање:

	0h	0-24h	24h	28h	32h	36h
Ифосфамид	0	5g/m ² инфузија	-	-	-	-
mesna	1g/m ² iv	5g/m ² инфузија	←3g/m ² инфузија →			
				1g/m ² iv	1g/m ² iv	1g/m ² iv

Кога ifosfamide се користи како континуирана инфузија:

Почетна доза од 20% (w / w) на првите 24 часа ифосфамид, дозата се администрира како i.v. болус како започнува инфузијата со ифосфамид. Потоа, со секоја 24-часовна инфузија на ifosfamide се администрира и истовремена 24-часовна инфузија (100% w / w) на mesna.

12 часовна инфузија на mesna (60% (w / w) од последните 24 часа администрација на ifosfamide) треба да се започне како mesna-ифосфамид завршна инфузија.

Пример распоред на дозирање

	Ден 1		Ден 2	Ден 3	Ден 4		
	0h	0-24h	0-24h	0-24h	24h	4h	8h
Ифосфамид	-	2g/m ²	2g/m ²	2g/m ²	-	-	-



		инфузија	инфузија	инфузија				
mesna	0,4g/m ² iv	2g/m ² инфузија	2g/m ² инфузија	2g/m ² инфузија	← 1,2 g/m ² инфузија →			
						0,4 g/m ²	0,4 g/m ²	0,4 g/m ²

Последната 12-часовна инфузија на mesna, после континуирана или 24-часовна инфузија на ифосфамид, може да биде заменета со болус на 28, 32 и 36 часа, секој болус 20% (w / w) од дозата на ифосфамид.

Mesna може да се меша во иста инфузиона кеса со ифосфамид.

Педијатријатриски пациенти

Педијатриските пациенти вообичаено моќрат почесто од возрасните и поради тоа треба да се земе во предвид дека неопходно е да се скратат интервалите помеѓу дозите и/или да се зголеми бројот на индивидуални дози.

Геријатриски пациенти

Нема конкретни информации што се достапни. Клиничките испитувања имаат вклучено пациенти над 65 години, при што нема пријавени несакани реакции карактеристични за оваа возрасна група.

4.3 Контраиндикации

Позната хиперсензитивност кон mesna, или било кој од ексципиентите.

4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Предупредувања

Хиперсензитивност

Реакции на преосетливост на mesna биле пријавени по администрација на mesna како уропротектор. Ова вклучува различни симптоми на кожата и поткожното ткиво (види Дел 4.8).

Покрај тоа, биле пријавени случаи на тешка булозна и улцеративна кожа како и мукозни реакции.

Во некои случаи, кожните реакции биле во придружба на еден или повеќе други симптоми, како што се треска, кардиоваскуларни симптоми, пулмонарни симптоми, хематолошки абнормалности, наугеа, повраќање, болки во екстремитетите, артралгија, мијалгија, малаксаност и коњуктивитис (види Дел 4.8).

Некои реакции се претставени како анафилакса.

Исто така пријавени се реакции придружени со треска, на пример, хипотензија, но не и манифестации на кожа.

Некои пациенти со историја на појавена реакција покажале позитивен одложен тип на резултати од тестот на кожа. Сепак, негативни одложен тип на резултати од овој тест не ја



исклучуваат можноста за преосетливост кон mesna. Позитивна реакција на тест на кожа од брз тип може да се јави кај пациенти без оглед на претходната изложеност на mesna или историја на хиперсензитивни реакции, и може да биде поврзана со концентрацијата на растворот на mesna што се користи за тестирање.

Лекарите треба да бидат свесни дека:

- Тешки, како и мали реакции биле пријавени со употреба на mesna во режими за лекување и тешка системска автоимуна болест и малигнитет и треба секогаш да постои сомнеж за каква било реакција на преосетливост предизвикана од mesna;
- Овие реакции може да се појават со првото изложување или по неколку месеци на изложеност, а во некои случаи може и да бидат опасни по живот,
- Појавата и сериозноста на реакциите што се јавуваат може да варира во зависност од дозата, со тенденција на пократки интервали со последователна изложеност,
- Хиперсензитивни реакции на mesna се интерпретираат како клиничка слика на сепса а кај пациентите со автоимуни заболувања, личи на егзацербација на болеста.

Тиолни соединенија:

Mesna е тиолно соединение, една сулфхидрилна (SH) група која содржи органски соединенија. Тиолните соединенија покажале сличности во нивните профил на несакани реакции, вклучувајќи потенцијал да предизвикаат сериозни кожни реакции. Примери на лекови кои се тиолни соединенија вклучуваат амифостин, пенициламин и каптоприл.

Не е јасно дали пациентите кои имале несакани реакции на таков лек се изложени на зголемен ризик за слични дејства или слични реакции, на друго тиолно соединение. Сепак, кога станува збор за понатамошна употреба на друго тиолно соединение кај овие пациенти, можноста за зголемување на ризикот треба да биде земена во предвид.

Мерки на претпазливост

Mesna не ја спречува појавата на хеморагичен цистит кај сите пациенти. Да се следи соодветно состојбата на пациентите.

Редовно мокрење треба да се одржува кај пациентот, како што се бара за третман со оксазафосфорини.

Содржина на натриум

Mesna растворот за инјектирање содржи околу 59 мг натриум на 400 mg mesna.

Интерференции во лабораториските тестови

Третманот со mesna може да предизвика лажно позитивна реакција на тест на урина во натриум нитропрусид (вклучувајќи ја лентата за тестирање) на кетонски тела. Додавање на глацијална оцетна киселина може да се искористи за да се направи разлика помеѓу лажно позитивен резултат (цреша-црвена боја, која згаснува) и вистински позитивен резултат (црвена-виолетова боја која се интензивира). Третманот со mesna може да предизвика лажно позитивна реакција во тестови на урина базирани на TIFMAPS реагенс како индикатор за аскорбинска киселина.



Во фармакокинетските студии кај здрави доброволци, вредностите на серумската креатинин фосфокиназа (СРК) биле пониски во примероците земени 24 часа по дозирањето со Mesna отколку во примероците земени пред дозирањето. Податоците што се на располагање не се доволни за да се утврди причината за оваа појава, но последователно тоа може да значи дека интерферираат со тиол (на пример, N-ацетилцистеин) зависните СРК ензимски тестови.

Види Дел 4.8 за информации за абнормалности во лабораториски тестови забележани во фармакокинетските студии.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракции

Третманот со Uromitexan® 400 mg може да доведе до лажно-позитивни тестови за кетонски тела во урината. Меѓутоа, реакцијата на бојење е црвено-виолетова, а не виолетова, помалку е стабилна и брзо исчезнува по додавањето на глацијална оцетна киселина. Погледнете дел 6.2.

4.6 Фертилност, бременост и лактација

Не постојат соодветни податоци за употребата на месна кај бремени жени или доилки. Лекарите треба внимателно да ги разгледаат на потенцијалните ризици и придобивки за секоја поединечен пациент пред пропишување на месна.

Состојбите на бременост и доење се контраиндицирани за цитостатски третман, а со тоа и месна не е веројатно дека би се користела под овие околности.

Доколку бремена пациентка се одлучи да се стави на терапија на оксазафосфорини, тогаш месна треба да се администрира кај овие пациенти.

Мајките не треба да дојат додека се на терапија со овие лекови.

Претклиничките тестови врз животни не покажале докази за ембриотоксични или тератогени ефекти на Uromitexan® 400 mg.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

При третман со месна познато е дека може да предизвика (вклучувајќи, на пример, несвестица, вртоглавица, летаргичност / поспаност, вртоглавица, и заматен вид), што може да влијаат на способноста за возење и ракување со машини. Одлуката за возење или ракување со машини треба да се направи на индивидуална основа.

4.8 Несакани ефекти

Најчести несакани реакции (> 10%) поврзани со употребата на месна: главоболка, реакции на местото на инфузија, абдоминална болка / колит, зашеметеност, летаргија / поспаност, треска, осип, дијареа, наузеа, црвенило и симптоми слични на грип.

Најтешките несакани дејства поврзани со употребата на месна се: анафилакса и осип од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS).

Бидејќи месна се користи во комбинација со оксазафосфорините или оксазафосфорините содржат комбинирана хемотерапија, често е тешко да се разликуваат несаканите реакции што



може да се должат на месна од оние предизвикани од аплицијата на истовремениот третман со цитотоксични агенси.

Процената на несакани ефекти се базира врз следниве спецификации на честота:

Многу чести: ($\geq 1/10$)	Чести: ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести: ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Ретки: ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Многу ретки: ($< 1/10\ 000$)	
Не е познато: Не е познато (не може да се процени од достапните податоци)	

Класификација по систем/орган	Несакана реакција	Фреквенција
Пореметување на крвта и лимфниот систем	Лимфаденопатија	Често
Пореметување на имуниот систем	Анафилакса Хиперсензитивност	Не е познато Не е познато
Пореметување на метаболизмот и нутрицијата	Намален апетит Чувство на дехидратација	Често Често
Психијатриски нарушувања	Инсомниа Кошмари	Често Често
Пореметување на нервниот систем	Главоболка Главоболка осетлива на светлина Летаргичност/ Поспаност Вртоглавица Парестезија Хиперестезија Синкопа Хипоестезија Нарушено внимание	Многу често Многу често Многу често Често Често Често Често Често Често
Нарушување на очите	Конјуктивитис Фотофобија Заматен вид	Често Често Често
Васкуларни нарушувања	Црвенило Хипотензија	Многу често Често
Респираторни, торакални и медијаспинални нарушувања	Назална конгестија Кашлица Плеврална болка Сува уста Бронхоспазам Диспнеа Непријатност во ларинкс Епистакса Респираторен дистрес	Често Често Често Често Често Често Често Често Често Не е познато



	Хипоксија	Не е познато
Гастроинтестинални нарушувања	Абдоминална болка/колит Наузеа Дијареа Мукозална иритација ¹ Надуеност Повраќање Болка со печење (под стернум/ епигастрично) Констипација Крварење од гингивите	Многу често Многу често Многу често Често Често Често Често Често Често Често
Хепатобилијарни нарушувања	Покачување на трансаминаза	Често
Нарушување на кожата и подкожното ткиво	Осип ² Јадеж Хиперхидроза Еритема мултиформе Осип од лекови ³ Улцерации и/или плускавци/меури ⁴ Ангиедем Уртикарија Чувство на печење Еритема	Многу често Често Често Не е познато Не е познато Не е познато Не е познато Не е познато Не е познато Не е познато Не е познато
Мускулоскелетни, сврзни и коскени нарушувања	Артралгија Миалгија Болка во екстремитетите Болка во зглобовите Болка во вилицата	Често Често Често Често Често
Ренални и уринарни нарушувања	Дисурија Акутна бубрежна инсуфициенција	Често Не е познато
Општи нарушувања и состојби на местото на администрирање	Реакции на местото на инфузија: ○ Пертусис на местото на инфузија ○ Осип на местото на инфузија ○ Болка на местото на инфузија ○ Еритема на местото на инфузија ○ Уртикарија на местото на инфузија ○ Отекување на местото на инфузија Треска Заболување слично на инфлуенца	Многу често Многу често Често Често Често Често Многу често Многу често



	Грозница Замор Болка во градите Малаксаност Едем на лице Периферен оток Астенија	Често Често Често Често Не е познато Не е познато Не е познато
Испитувања	Продолжено парцијално тромбопластинско време на активација	Не е познато

1 Орално, Ректално

2 Вклучувајќи непруритичен, пруритичен, еритема/еритематозен, егзематозен, папуларен, и/или макуларен осип.

3 Со еозинофилија и системски симптоми

4 Мукокутален, мукозен, орален, вулвовагинален, аноректален

• Време после прва експозиција на лекот и искуство со ре-експозиција

При овие испитувања, некои од субјектите го искусуваат несаканиот ефект после првата апликација на месна, а други по апликација по втор или трет пат. Во принцип, целиот спектар на симптоми искусени од една особа може да биде развиен во тек на период од неколку часа.

После првично искуство со појава на несакан ефект, во некои случаи терапијата продолжува без понатамошни несакани реакции, додека во други случаи била манифестирана егзацербација на несаканата реакција по повторено дозирање со лекот.

• Реакции на местото на инфузија

Кај некои пациенти се јавиле локални реакции на кожата на местото на инфузија, додека последователните аплицирања на месна резултирале со кожни несакани реакции на други области.

• Реакции на кожа и мукоза

Кожни и мукозни реакции се пријавени и по интравенска и по орална администрација на месна. Овие реакции вклучуваат осип, чешање, црвенило, мукозна иритација, плеврална болка и конјунктивитис. Околу една четвртина од испитаниците со секоја појава на кожна или мукозална реакции заедно имале искуство со дополнителни несакани реакции како диспнеа, треска, главоболка, гастроинтестинални симптоми, поспаност, слабост, болки во мускулите и симптоми слични на грип.

• Гастроинтестинални реакции

Гастроинтестиналните реакции пријавени по апликација на здрави доброволци вклучуваат наузеа, повраќање, дијареа, абдоминална болка / колит, епигастрична болка, констипација и подуеност и биле пријавени по интравенска и орална администрација на месна.

• Vo-vivo ефект врз бројот на лимфоцити

Фармакокинетските студии кај здрави доброволци при администрација на единечна доза на месна најчесто биле поврзани со брзо (во рок од 24 часа) а во некои случаи и значително намалување на бројот на лимфоцити, што било генерално реверзибилно во рок од 1 недела по администрацијата. Податоците од студиите со повторено дозирање во текот на неколку дена не



се доволни за да ја карактеризираат промената на состојбата на лимфоцитите во тек на времето во такви услови.

- Во-vivo ефект врз нивото на серумскиот фосфор

Фармакокинетските студии кај здрави доброволци, со примената на месна на еден или повеќе денови во некои случаи биле поврзани со умерено минливо зголемување на серумските концентрации на фосфор.

Оваа појава треба да се земе во предвид при толкување на лабораториските резултати.

Пријавување на несакани ефекти

Важно е пријавувањето на несаканите ефекти на лекот после негово регистрирање. Тоа овозможува континуиран мониторинг во балансот на ризик/корист за еден лек. Од здравствените работници се бара да се пријавуваат сомнежите за несаканите ефекти во Националниот центар за Фармаковигиланца.

4.9 Предозирање

Извештаи за ненамерно предозирање и забелешки од студијата за високи дози на подносливост кај здрави волонтери покажуваат дека, кај возрасните, поединечни дози во опсег од околу 4g до 7g на месна може да предизвикаат симптоми како наузеа, повраќање, абдоминална болка/грчеви, дијареа, главоболка, замор, болки во нозете и зглобовите, осип, црвенило, хипотензија, брадикардија, тахикардија, парестезија, треска и бронхоспазам.

Значително зголемување на стапката на наузеа, повраќање и дијареа, исто така, се откриени кај пациенти третирани со оксазафосфорини кои што примаат ≥ 80 mg на kg месна на ден интравенски во споредба со пациенти кои примаат пониски дози или само хидратационен третман.

Не е познат специфичен антидот за месна.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Детоксирачки лек кој се користи при антинеопластичен третман, антидот за оксазафосфорини.

АТС код: V03AF01

Од една страна, механизмот на дејство на Uroprotektor® Uromitexan® 400 mg се базира врз стабилизација на уротоксичните хидрокси оксазафосфорински метаболити а од друга страна врз создавањето на нетоксични адитивни состојки со акролеин. Овие реакции доведуваат до регионална детоксификација во бубрезите и во еферентниот уринарен тракт.

5.2 Фармакокинетски својства

Во серумот месна која се аплицира како слободна тиолска состојка брзо се конвертира во метаболитот месна disulfide од која голем дел повторно се редуцира во слободна тиолска состојка по гломеруларната филтрација. Речиси целосно се елиминира преку бубрезите.



Бубрежната елиминација започнува веднаш по апликацијата. Во текот на првите четири часа по апликацијата на единечна доза, главно се излачува како слободна состојка, а потоа речиси потполно во форма на дисулфид. Реналната елиминација претежно завршува по приближно 8 часа.

Во однос на протекцијата на мочниот меур, урината е релевантниор компартман, во кој приближно 30% е биорасположива како слободна месна по интравенската апликација.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Mesna е фармаколошки и физиолошки претежно инертна и нетоксична тиолска состојка која многу брзо се елиминира преку бубрезите и не преминува во ткивата. Детоксифицирачкиот ефект се одвива само во бубрезите и уринарниот тракт. Системските ефекти и антитуморската ефикасност на оксазафосфорините не се засегнати. Студиите врз животни не најдоа никакви мутагени, канцерогени или тератогени ефекти на mesna.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

Натриум едетат, натриум хидроксид, вода за инјекции.

6.2 Инкомпатибилности

In vitro mesna е инкомпатибилна со платинумските деривати (carboplatin, cisplatin и азотен иприт), и не смеат да се мешаат во ист раствор за инфузија.

Мешањето на mesna со епирубицин води до инактивација на епирубицин и треба да се одбегнува.

6.3 Рок на траење

Рокот на траење на Uromitexan® 400 mg растворот за инјекции е 5 години. Делот од растворот кој нема да се употреби треба да се фрли.

6.4 Специјални предострожности за складирање

Да се чува на место заштитено од светлина, под 30°C.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Вијали од 4 ml.

Болнички пакувања кои содржат 50 вијали по 4 ml.

6.6 Специјални предострожности за отстранување и друго ракување

Секој неупотребен Uromitexan® 400 mg треба да се фрли во вобичаен медицински отпад.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ



Фарма Трејд дооел
Ул. Антон Попов бр. 1/1-3
1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ
31.01.2012

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Ноември, 2019

