

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2016 -03- 22

MB

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uromitexan 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 100 mg mesny.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Uromitexan jest wskazany do stosowania jako środek profilaktyczny, zmniejszający częstość występowania krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wywołanego podawaniem oksazafosforyn (ifosfamidu, cyklofosfamidu, trofosfamidu). Uromitexan należy zawsze podawać z ifosfamidem. W przypadku stosowania cyklofosfamidu lub trofosfamidu, Uromitexan należy zawsze podawać w dawkach przekraczających 10 mg/kg mc. oksazafosforyny oraz u wszystkich pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka. Głównymi czynnikami ryzyka są: przebyta radioterapia nowotworów narządów miednicy, zapalenie pęcherza moczowego związane z wcześniejszym leczeniem ifosfamidem, cyklofosfamidem lub trofosfamidem lub przebyte choroby dróg moczowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Aby zapobiec toksycznym działaniom oksazafosforyn na układ dróg moczowych, należy podawać Uromitexan w odpowiednich dawkach.

Należy utrzymywać wydalanie moczu na poziomie 100 ml/h (co jest wymagane przy terapii oksazafosforynami) oraz przeprowadzać badania moczu pod kątem obecności krwi lub białka przez cały okres leczenia.

Terapia produktem Uromitexan powinna trwać tak długo jak leczenie oksazafosforyną i dalej do czasu, gdy stężenie metabolitów oksazafosforyny w moczu zmniejszy się do wartości nietoksycznych. Taki stan następuje zazwyczaj w ciągu 8-12 godzin po zakończeniu leczenia oksazafosforyną, jednak może przebiegać różnie w zależności od schematu leczenia oksazafosforyną.

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, Uromitexan podaje się dorosłym dożylnie w dawce stanowiącej 20% dawki oksazafosforyny w godzinie zero (w momencie podawania oksazafosforyny), a następnie po 4 i 8 godzinach.

Przykład schematu podawania produktu Uromitexan i infuzji oksazafosforyny.

Godzina (Czas)	0 (godz.8:00)	4 (godz.12:00)	8 (godz.16:00)
Dawka oksazafosforyny	2,4 g/m ² pc.	-	-
Dawka produktu Uromitexan	480 mg/m ² pc.	480 mg/m ² pc.	480 mg/m ² pc.

W leczeniu wysokimi dawkami oksazafosforyny (na przykład przed przeszczepem szpiku kostnego) całkowita dawka produktu Uromitexan może być zwiększona w zakresie od 120% do 160% dawki

oksazafosforyny. Zaleca się, aby od podania 20% dawki produktu Uromitexan (związanej z całkowitą dawką oksazafosforyny) w godzinie zero pozostałą dawkę podawać dożylnie w sposób ciągły przez okres 24 godzin przy pomocy pompy infuzyjnej. Można również zastosować pojedyncze wstrzyknięcia metodą bolus: dorośli – odpowiednio 3 x 40% (godzina 0, 4, 8) lub 4 x 40% (godzina 0, 3, 6, 9). Zamiast wstrzyknięć bolusowych można zastosować krótkie, 15-minutowe infuzje.

Wykazano, że przy ciągłej infuzji ifosfamidu korzystne jest podawanie produktu Uromitexan w godzinie 0 po początkowej dawce 20% we wstrzyknięciu metodą bolus (początek infuzji–godzina 0), po których następuje infuzja do 100% dawki ifosfamidu. Ochronę dróg moczowych należy kontynuować przez 6-12 godzin po zakończeniu infuzji ifosfamidu.

Przykład podawania mesny z 24-godzinnej infuzji ifosfamidu:

Godziny (Czas)	0	24 30 36
Dawka ifosfamidu	5 g/m ² pc.	
Dawka bolusowa produktu Uromitexan	1g/m ² pc.	
Infuzja produktu Uromitexan	do 5g/m ² pc. Dodatkowo przy infuzji ifosfamidu	do 2,5g/m ² pc.

Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania

Dzieci

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mesny u dzieci nie zostały ustalone.

U dzieci może zajść konieczność skrócenia odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami i (lub) zwiększenia liczby poszczególnych dawek, ponieważ u dzieci oddawanie moczu jest na ogół częstsze. Doświadczenie kliniczne po podaniu dawek konwencjonalnych wykazało, że w pojedynczych przypadkach korzystnie jest podawać Uromitexan w krótszych odstępach czasu (np. co trzy godziny, całkowita dawka produktu Uromitexan = 60% dawki oksazafosforyny). W przypadku terapii bardzo wysokimi dawkami oksazafosforyny (np. przed przeszczepem szpiku kostnego) wstrzyknięcia bolusowe produktu Uromitexan należy zawsze podawać w krótszych odstępach czasu (np. 20% w godzinie 0, 1, 3, 6, 9, 12). Zamiast wstrzyknięć bolusowych można zastosować krótkie, 15-minutowe infuzje.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z mesną liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych była zbyt mała, by ocenić, czy reagują oni na leczenia inaczej niż osoby młodsze. Na ogół należy zachować ostrożność dobierając dawkę oksazafosforyn dla pacjentów w podeszłym wieku, z uwagi na częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby, nerek i serca oraz współistniejące choroby lub równocześnie stosowane leki. Jednak stosunek ilościowy produktu Uromitexan do oksazafosforyn powinien pozostać niezmienny.

Pacjenci z grup wysokiego ryzyka

Pacjenci z uszkodzonym nabłonkiem dróg moczowych w wyniku wcześniejszego leczenia oksazafosforynami lub napromieniania narządów miednicy, lub pacjenci, u których standardowe dawki produktu Uromitexan nie zapewniają odpowiedniej ochrony, np. pacjenci z chorobami dróg moczowych: dawkę 40% dawki oksazafosforyny należy podawać w odstępach krótszych niż 4 godziny i (lub) zwiększyć liczbę dawek.

4.3 Przeciwwskazania

Uromitexan jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na mesnę, którykolwiek z pozostałych składników produktu lub inne związki tiolowe.

Stosowanie podczas ciąży i laktacji, patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi leczonych cyklofosfamidem i produktem Uromitexan częściej występowały reakcje nadwrażliwości: zmiany skórne i błony śluzowej o różnym stopniu nasilenia i rozległości (wysypka, świąd, zaczerwienienie, wysypka pęcherzykowa, zespół Lyella, zespół Stevensa-Johnsona), miejscowy obrzęk tkanek (obrzęk z pokrzywką), zapalenie spojówek, rzadkie przypadki niedociśnienia związane z reakcją układu krążenia i tętno powyżej 100 uderzeń/min. (tachykardia), jak również zwiększona szybkość oddechowa z powodu ciężkich ostrych reakcji nadwrażliwości (reakcji rzekomoanafilaktycznych), nadciśnienie, uniesienie odcinka ST, bóle mięśni, a także przejściowy wzrost wartości pewnych prób czynnościowych wątroby (np. transaminaz). Z tego względu u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi ochronne działanie na układ moczowy z zastosowaniem mesny, należy podejmować jedynie po starannej analizie stosunku ryzyka do korzyści oraz pod nadzorem lekarskim.

OSTRZEŻENIA

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości na mesnę zaobserwowano po jej podaniu w celu ochrony dróg moczowych. Obejmują one objawy skórne i tkanki podskórnej (patrz punkt 4.8).

Zgłaszano także przypadki ciężkiej choroby pęcherzowej skóry oraz owrzodzeń skóry i błony śluzowej. Niektóre reakcje uznano za związane z zespołem Stevensa-Johnsona, toksyczną martwicą naskórka lub rumieniem wysiękowym wielopostaciowym.

W niektórych przypadkach reakcjom skórnym towarzyszył jeden objaw lub więcej objawów, takich jak:

- gorączka,
- objawy sercowo-naczyniowe (niedociśnienie tętnicze, w niektórych przypadkach odnotowane jako oporne na leczenie płynami, tachykardia, zapis w badaniu EKG wskazujący na zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia; patrz punkt 4.8),
- objawy wskazujące na ostrą niewydolność nerek,
- objawy płucne (niedotlenienie, niewydolność oddechowa, skurcz oskrzeli, przyspieszenie częstości oddechów, kaszel, krwawa płwocina; patrz punkt 4.8),
- zaburzenia hematologiczne (objawy rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego w badaniach laboratoryjnych, leukopenia, eozynofilia, limfopenia, trombocytopenia, pancytopenia; patrz punkt 4.8),
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,
- nudności, wymioty,
- bóle kończyn, bóle stawów, bóle mięśni, złe samopoczucie,
- zapalenie żołądka,
- zapalenie spojówek.

Niektóre reakcje miały przebieg anafilaksji.

Odnotowano także gorączkę, której towarzyszyło, np. niedociśnienie, ale bez reakcji skórnych.

Zaobserwowano ciężkie, jak i niewielkie reakcje nadwrażliwości, związane ze stosowaniem mesny w leczeniu ciężkich układowych chorób autoimmunologicznych oraz nowotworów.

W większości przypadków reakcje występowały podczas pierwszej ekspozycji na lek lub po niej lub

po kilku tygodniach po ekspozycji na mesnę. W innych przypadkach pierwszą reakcją można było zaobserwować po kilku miesiącach od ekspozycji.

W wielu przypadkach, objawy pojawiały się w dniu ekspozycji, z tendencją do skracania czasu do ich wystąpienia po kolejnych podaniach.

U niektórych pacjentów, występowanie i (lub) ciężkość reakcji zależała od podanej dawki leku.

Zaobserwowano nawrót reakcji po ponownym podaniu mesny, w niektórych przypadkach z nasileniem ich ciężkości. W niektórych przypadkach jednak reakcja nie powtarzała się po ponownej ekspozycji na mesnę.

Niektórzy pacjenci z reakcją nadwrażliwości na mesnę w wywiadzie mieli pozytywne, opóźnione wyniki testów skórnych. Ujemna, opóźniona reakcja nie wyklucza jednak nadwrażliwości na mesnę. Dodatkowo, natychmiastowe reakcje skórne występowały niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na mesnę lub reakcje nadwrażliwości w wywiadzie. Może być to związane ze stężeniem roztworu mesny użytym do badania.

Osoby przepisujące mesnę powinny:

- być świadome możliwości wystąpienia takich reakcji i tego, że mogą one ulec pogorszeniu przy ponownej ekspozycji na mesnę, a w niektórych sytuacjach mogą być zagrożeniem dla życia,
- być świadome, że reakcje nadwrażliwości na mesnę przypominały obraz kliniczny posocznicy, a u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, przypominały zaostrzenie choroby podstawowej.

Związki tiolowe:

Mesna należy do związków tiolowych, tj. związków organicznych zawierających grupę sulfhydrylową (-SH). Związki tiolowe wykazują pewne podobieństwo w profilu działań niepożądanych, w tym w wywołaniu ciężkich reakcji skórnych. Związkami tiolowymi są na przykład amifostyna, penicylamina i kaptopryl.

Nie jest jasne czy pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane na ten lek, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia jakichkolwiek lub podobnych działań na inny związek tiolowy. Rozważając jednak kolejne zastosowanie innego związku tiolowego u tych pacjentów, zwiększenie ryzyka powinno być brane pod uwagę.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Mesna nie zapobiega krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego u wszystkich pacjentów. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani.

Należy utrzymać odpowiednią diurezę, tak jak jest to wymagane w leczeniu oksazafosforyną.

Zawartość sodu

Uromitexan, roztwór do wstrzykiwań zawiera około 59 mg sodu na 400 mg mesny.

Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych

Terapia mesną może powodować fałszywie dodatnie reakcje w badaniu moczu na obecność ciał ketonowych, opartym na nitroprusydku sodu (dotyczy to też testu paskowego). Dodanie lodowatego kwasu octowego może być stosowane w celu odróżnienia fałszywego wyniku dodatniego (wiśniowo-czerwony kolor, który błędnie) od prawdziwego wyniku dodatniego (czerwono-fioletowy kolor, który nasila się).

Terapia mesną może powodować fałszywie dodatnie reakcje w badaniu przesiewowym moczu na obecność kwasu askorbinowego, opartym na odczynnikach Tillmansa.

W badaniach farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników, aktywność fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi (CPK) była mniejsza w próbkach pobranych 24 godziny po podaniu mesny niż w próbkach pobranych przed jej podaniem. Dostępne dane są niewystarczające, aby ustalić przyczynę tego zjawiska, jednak może ono zostać uznane za znaczącą interferencję zależnych od związków tiolowych (np. N-acetylocysteina) testów enzymatycznych CPK.

W celu uzyskania informacji o nieprawidłowościach w wynikach testów laboratoryjnych zaobserwowanych w badaniach farmakokinetycznych - patrz również punkt 4.8.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Uromitexan u dzieci i młodzieży (<16 lat) nie zostały ustalone w badaniach klinicznych przeprowadzonych przez firmę Baxter. W literaturze medycznej wspomniano jednak o stosowaniu mesny u dzieci i młodzieży.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Na ogół należy zachować ostrożność dobierając dawkę dla pacjentów w podeszłym wieku, z uwagi na częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby, nerek i serca oraz współistniejące choroby lub równocześnie stosowaną inną terapię lekową. Stosunek ilościowy oksazafosforyn do mesny powinien pozostać niezmienny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uromitexan nie wpływa na ogólnoustrojowe działania oksazafosforyn. W badaniach klinicznych wykazano, że przedawkowanie produktu Uromitexan nie zmniejsza toksyczności ostrej, podostrej, aktywności leukocytów i immunosupresyjnej skuteczności oksazafosforyn. Badania na zwierzętach z zastosowaniem ifosfamidu i cyklofosfamidu wobec różnych guzów również wykazały, że Uromitexan nie zaburza działania przeciwnowotworowego tych leków. Uromitexan nie wpływa również na przeciwnowotworowe działanie innych cytostatyków (np. doksorubicyny, BCNU, metotreksatu, winkrystyny) ani na działanie terapeutyczne innych leków, takich jak glikozydy naparstnicy.

Podawanie produktu Uromitexan może być przyczyną fałszywie dodatnich wyników testów paskowych na obecność ciał ketonowych (np. testu Rothera, N-Multistix reagent strip) oraz fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych wyników testów paskowych na obecność erytrocytów w moczu. Reakcja na obecność ciał ketonowych daje barwę czerwono-fioletową a nie fioletową, jest mniej trwała i znika natychmiast po dodaniu lodowatego kwasu octowego. Aby precyzyjnie określić obecność erytrocytów w moczu, zaleca się wykonanie badania mikroskopowego.

4.6 Wpływ na ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania mesny u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Lekarze powinni dokładnie ocenić potencjalne ryzyko oraz korzyści dla każdej pacjentki przed zaleceniem mesny.

Ponieważ Uromitexan stosuje się jako środek odtruwający w leczeniu cytostatycznym oksazafosforynami, jego podawanie podczas ciąży i laktacji podlega kryteriom przewidzianym dla tego rodzaju terapii cytostatykami.

Ciąża:

Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na istnienie działań embriotoksycznych i teratogennych produktu Uromitexan. Badania wpływu leku na reprodukcję u zwierząt nie zawsze pozwalają przewidzieć

odpowiedź na leczenie u ludzi, dlatego ten lek należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to wyraźnie konieczne.

Laktacja:

Nie wiadomo, czy mesna lub dimesna są wydalane z mlekiem kobiecym. Ponieważ wiele leków przenika do mleka kobiet karmiących oraz z uwagi na możliwość wystąpienia działań niepożądanych produktu Uromitexan u dzieci karmionych piersią, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia lub zaprzestaniu stosowania leku, biorąc pod uwagę znaczenie terapii dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów leczonych mesną mogą wystąpić działania niepożądane (w tym np. omdlenia, uczucie oszołomienia, ospałość/senność, zawroty głowy i zaburzenia widzenia), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Decyzja o zdolności do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn powinna być podejmowana indywidualnie.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane (>10%) związane ze stosowaniem mesny to: ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból brzucha/kolka, zawroty głowy, senność/ospałość, gorączka, wysypka, biegunka, nudności, nagłe zaczerwienienie twarzy i stany grypopodobne.

Najcięższe działania niepożądane związane ze stosowaniem mesny to: toksyczna martwica naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, anafilaksja, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS).

Mesna jest stosowana w połączeniu z oksazafosforynami lub chemioterapią niekombinowaną zawierającą oksazafosforyny, dlatego często trudno jest odróżnić działania niepożądane, które mogą być spowodowane mesną od tych spowodowanych jednocześnie podawanymi lekami cytotoksycznymi.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono na podstawie następującej skali: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100 - < 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000 - < 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu).

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działanie niepożądane	Częstość
ZAKAŻENIA I ZARAŻENIA PASOŻYTNICZE	Zapalenie gardła	Często
ZABURZENIA KRWI I UKŁADU CHŁONNEGO	Powiększenie węzłów chłonnych Trombocytopenia (nadwrażliwość) Pancytopenia Leukopenia Limfopenia Eozynofilia	Często Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana
ZABURZENIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO	Reakcje nadwrażliwości Reakcje anafilaktoidalne Anafilaksja	Nieznana Bardzo rzadko Nieznana
ZABURZENIA METABOLIZMU I ODŻYWIANIA	Zmniejszony apetyt Uczucie odwodnienia	Często Często
ZABURZENIA PSYCHICZNE	Bezsenna noc Koszmary	Często Często

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działanie niepożądane	Częstość
	Oslabienie Reakcje błony śluzowej Brak energii Wyczerpanie Obrzęk twarzy Obrzęk obwodowy Astenia Reakcje w miejscu infuzji****	Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana
BADANIA DIAGNOSTYCZNE	Zmniejszenie liczby płytek krwi Zwiększona częstość oddechów Wzrost niektórych prób wątrobowych Objawy rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego w badaniach laboratoryjnych Wydłużony czas protrombinowy Wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy	Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Nieznana Nieznana Nieznana

¹ Podawane doustnie, doodbytniczo

² W tym bez świądu, ze świądem, rumień/rumieniowa, wypryskowa, wysypka grudkowa i (lub) plamkowa

* z eozynofilią i objawami układowymi

**dotyczące skóry i błon śluzowych, dotyczące błony śluzowej, jamy ustnej, sromu, pochwy, odbytu

**** zakrzepowe zapalenie żył, podrażnienie

- Czas do wystąpienia objawów niepożądanych i doświadczenie związane z ponowną ekspozycją

U niektórych pacjentów zdarzenia niepożądane wystąpiły podczas pierwszego podania mesny, a u innych po drugim lub trzecim podaniu. Ogólnie, wszystkie objawy niepożądane wystąpiły w ciągu kilku godzin.

U niektórych pacjentów nie wystąpiły dalsze reakcje niepożądane po pierwszym zdarzeniu, podczas gdy u innych pacjentów wystąpiło zaostrzenie zdarzeń podczas wielokrotnego stosowania leku.

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U niektórych pacjentów, u których wystąpiły miejscowe reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia, kolejne podanie mesny spowodowało reakcję skórą w innych obszarach.

- Reakcje skórne lub dotyczące błony śluzowej

Reakcje skórne i błony śluzowej odnotowano zarówno po dożylnym, jak i doustnym podaniu mesny. Do tych reakcji zalicza się wysypkę, świąd, nagłe zaczerwienienie twarzy, podrażnienie błony śluzowej, ból opłucnowy oraz zapalenie spojówek. U około jednej czwartej osób z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym, wystąpiły reakcje skórne i (lub) błony śluzowej w połączeniu z innymi niepożądanymi objawami, w tym duszność, gorączka, bóle głowy, objawy żołądkowo-jelitowe, senność, ogólne rozbicie, bóle mięśni, objawy grypopodobne.

- Reakcje żołądkowo-jelitowe

Reakcje żołądkowo-jelitowe, które odnotowano u zdrowych pacjentów obejmowały nudności, wymioty, biegunkę, ból brzucha/kolkę, ból w nadbrzuszu/pieczenie, zaparcie oraz wzdęcia. Występowały one po dożylnym i doustnym podaniu mesny.

- Wpływ na liczbę limfocytów in-vivo

W badaniach farmakokinetycznych u zdrowych ochotników podanie pojedynczych dawek mesny zwykle wiązało się z szybkim (w ciągu 24 godzin), a w niektórych przypadkach znacznym zmniejszeniem liczby limfocytów, co było zjawiskiem odwracalnym w ciągu 1 tygodnia od podania. Dane pochodzące z badań, w których podawano lek wielokrotnie (przez kilka dni), są niewystarczające, aby scharakteryzować zmiany liczby limfocytów w takich warunkach, w czasie.

- Wpływ na stężenie fosforu w surowicy in vivo

W badaniach farmakokinetycznych z udziałem zdrowych ochotników, podanie mesny jednego dnia lub przez kilka dni w niektórych przypadkach powodowało umiarkowane, przemijające, zwiększenie stężenia fosforu w surowicy.

Zjawiska te należy uwzględnić przy interpretacji wyników badań laboratoryjnych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doniesienia o nieumyślnym przedawkowaniu i obserwacje z badań z udziałem zdrowych ochotników odnośnie tolerancji dużej dawki wykazały, że u dorosłych, pojedyncze dawki od około 4 g do 7 g mesny mogą powodować takie objawy, jak nudności, wymioty, ból brzucha/kolkę, biegunkę, ból głowy, zmęczenie, ból kończyn i stawów, wysypkę, zaczerwienienie skóry, niedociśnienie, bradykardię, tachykardię, parestezje, gorączkę i skurcz oskrzeli.

Znaczne zwiększenie liczby przypadków wystąpienia nudności, wymiotów i biegunki odnotowano u pacjentów leczonych oksazafosforyną, otrzymujących dożylnie dawkę mesny ≥ 80 mg na kg mc. na dobę, w porównaniu do pacjentów otrzymujących mniejsze dawki lub leczonych tylko przez nawadnianie.

Nie jest znane specyficzne antidotum dla produktu Uromitexan. Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych, opisanych w punkcie 4.3 i 4.8, należy zapewnić pacjentowi dostęp do odpowiednich leków stosowanych w nagłych przypadkach.

Przedawkowanie może doprowadzić do wystąpienia następujących reakcji obserwowanych w badaniu tolerancji u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczych dawek 60-70 mg/kg mc./dobę: nudności, wymiotów, kolki, biegunki, bólu głowy, uczucia zmęczenia, bólu kończyn i stawów, braku energii objawiającego się wyczerpaniem i osłabieniem, depresji, drażliwości, wysypki, niedociśnienia i tachykardii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Uromitexan jest środkiem odtruającym, zapewniającym skuteczną profilaktykę działań toksycznych na układ moczowy, związanych ze stosowaniem oksazafosforyn. Substancja czynna, mesna, jest syntetycznym związkami tiolowym, znanym pod nazwą sól sodowa kwasu 2-merkaptoetanosulfonowego, o wzorze cząsteczkowym $C_2H_5NaO_3S_2$ i masie cząsteczkowej 164,18. Jego wzór strukturalny to:



Rozległe, szeroko zakrojone badania farmakologiczne i toksykologiczne wykazały, że mesna charakteryzuje się brakiem wewnętrznych działań farmakodynamicznych i niewielką toksycznością. Obojętność farmakologiczna i toksykologiczna mesny podawanej układowo oraz jej doskonałe właściwości odtruające w obrębie dróg moczowych i pęcherza mają związek z jej właściwościami farmakokinetycznymi.

Analogicznie do fizjologicznego układu cysteina-cysteina, mesna jest szybko utleniana do głównego metabolitu, dwusiarczku mesny (dimesny). Dwusiarczek mesny pozostaje w kompartmentie naczyniowym i jest szybko wydalany przez nerki.

W nerce, dwusiarczek mesny ulega redukcji do wolnego związku tiolowego, mesny, która wchodzi w reakcję chemiczną z metabolitami oksazafosforyny o działaniu urotoksycznym (akroleiną i odpowiednio 4-hydroksy-ifosfamidem lub 4-hydroksy-cyklofosfamidem), powodując ich detoksykację. Pierwszym etapem w procesie odtruwania jest wiązanie mesny z metabolitem

4-hydroksy, w wyniku którego powstaje 4-sulfoetylotio-metabolit, który nie wykazuje działań urotoksycznych. Mesna również wiąże się z podwójnymi wiązaniami akroleiny oraz z innymi metabolitami o toksycznym działaniu na układ moczowy.

W licznych badaniach z zastosowaniem heteroprzeszczepu u ludzi oraz w badaniach o ograniczonym zakresie, prowadzonym na modelu guza u gryzoni, przy zastosowaniu dożylniej i dootrzewnowej drogi podania leku, mesna w skojarzeniu z ifosfamidem (przy zakresach dawek stanowiących maksymalnie 20-krotność, podawanych jako dawki pojedyncze lub kuracja dawkami wielokrotnymi) nie zaburzała skuteczności przeciwnowotworowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Mesna ulega łatwemu i szybkiemu przekształceniu w drodze autoutleniania do swojego głównego metabolitu, dwusiarczku mesny (dimesny). Dimesna pozostaje w kompartmentie naczyniowym i jest szybko przenoszona do nerek. W nabłonku kanalików nerkowych, dimesna ulega redukcji do wolnego związku tiolowego, który następnie może wchodzić w reakcje chemiczne z toksycznymi metabolitami oksazafosforyn w moczu.

Przy dawkach 2-4 g/m² pc., okres eliminacji ifosfamidu w fazie końcowej wynosi około 4-8 godzin. Dlatego, aby utrzymać odpowiednie stężenia mesny w pęcherzu moczowym podczas wydalania urotoksycznych metabolitów oksazafosforyny, konieczne jest podawanie wielokrotnych dawek mesny.

Mesna wiąże się z białkami w stopniu umiarkowanym (69-75%).

Schemat dawkowania IV-IV-IV

Po dożylnym podaniu dawki 800 mg, okresy półtrwania mesny i dimesny we krwi wynoszą odpowiednio 0,36 godz. i 1,17 godz.. Około 32% i 33% podanej dawki było wydalane z moczem w ciągu 24 godzin odpowiednio jako mesna i dimesna. Większość odzyskiwanej dawki była wydalana w ciągu 4 godzin. Klirens osoczowy mesny wynosi 1,23 l/h/kg.

Schemat dawkowania IV-doustnie-doustnie

Po podaniu doustnym, lek wchłaniany jest z jelita cienkiego. Średnie maksymalne stężenia wolnych związków tiolowych w moczu występują po 2-4 godzinach od podania dawki. Około 25 ± 10% podanej dawki występuje w moczu w postaci wolnej mesny w ciągu pierwszych 4 godzin.

Okres półtrwania mesny wahał się od 1,2 do 8,3 godzin po podaniu dawki dożylniej i dawki doustnej. Dostępność biologiczna w moczu mesny podanej doustnie wahała się od 45% do 79% mesny podanej dożylnie. Pokarm nie ma wpływu na dostępność w moczu mesny podanej doustnie. Około 18-26% łącznej dawki dożylniej i doustnej mesny występuje w postaci wolnej mesny w moczu. W porównaniu z podaniem dożylnym, podawanie dożylnie i doustne zwiększa ogólnoustrojowe narażenie na lek (150%) i zapewnia bardziej stabilne wydalanie mesny z moczem w okresie 24-godzin. Około 5% dawki mesny jest wydalane w odstępie 12-24 godzinnym, w porównaniu z nikłymi ilościami u pacjentów otrzymujących lek dożylnie. Procentowa część dawki mesny, która zostaje wydalana z moczem, nie zależy od wysokości dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mesna jest związkami tiolowym, w dużej mierze obojętnym farmakologicznie i fizjologicznie oraz nietoksycznym. Mesna jest wydalana bardzo szybko przez nerki i nie podlega dystrybucji do tkanek. Odtruwające właściwości mesny ograniczają się do układu moczowego, więc mesna nie wpływa na ogólnoustrojowe działania niepożądane i działanie przeciwnowotworowe oksazafosforyn. Badania na modelu zwierzęcym nie dały żadnych dowodów świadczących o mutagennych, rakotwórczych, embriotoksycznych i teratogennych właściwościach mesny.

Przeprowadzono badania toksycznego wpływu mesny na reprodukcję po podaniu doustnych dawek w wysokości 1000 mg/kg mc. królikom i 2000 mg/kg mc. szczurom (stanowiących około 10-krotność maksymalnej całkowitej zalecanej dawki dobowej w schemacie i.v. – doustnie – doustnie u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała). Nie stwierdzono żadnego uszkodzenia płodu spowodowanego podaniem mesny.

Doustne dawki w wysokości 6,1 i 4,3 g/kg mc. były śmiertelne odpowiednio u myszy i szczurów. Dawki te stanowią około 15 i 22-krotność maksymalnych zalecanych dawek dobowych u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Zgon był poprzedzony biegunką, drżeniem, drgawkami, bezdechem i sinicą.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wersenian disodowy, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Mesna wykazuje niezgodność *in vitro* z cysplatyną, karboplatiną i iperytem azotowym. Należy unikać mieszania mesny i epirubicyny, ponieważ prowadzi to do inaktywacji epirubicyny.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła zawierające 4 ml roztworu.
Opakowanie zawiera 15 lub 30 ampulek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy do stosowania pozajelitowego należy przed podaniem ocenić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień.

Nie należy używać roztworów, które są odbarwione, mętne lub zawierają widoczne cząstki stałe.

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Polska Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2658

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:14.06.1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:11.07.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO