

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Uromitexan 400 mg  
injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Ampulky s obsahom mesny 400mg (jedna dávka s objemom 4 ml)

1 ml injekčného roztoku obsahuje 100 mg mesny.

- Injekčný roztok Uromitexan 400 mg obsahuje približne 59 mg sodíka:2-merkaptotetánsulfonát sodný 400 mg (= 56,01 mg sodíka)
  - Edetát sodný: 1 mg (= 0,12 mg sodíka)
  - Hydroxid sodný: 0,8 až 5,6 mg (= 0,46 až 3,22 mg sodíka)
  - Kombinované: 57,59 až 59,35 mg sodíka
- Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Mesna 400mg, Injekčný roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Uromitexan je indikovaný ako profylaktický liek na zníženie výskytu hemoragickej cystitídy vyvolanej oxazafosforínovými derivátmi (ifosfamid, cyklofosfamid, trofosfamid). Uromitexan sa má vždy podávať spolu s ifosfamidom. Ak sa podáva cyklofosfamid alebo trofosfamid, Uromitexan sa má vždy podávať:

- súčasne pri dávkach oxazafosforínov nad 10 mg/kg
- vysoko rizikovým pacientom
  - s predchádzajúcou rádioterapiou v oblasti malej panvy,
  - s cystitídou pri predchádzajúcej liečbe ifosfamidom, cyklofosfamidom, trofosfamidom,
  - s ochoreniami močových ciest v anamnéze.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Uromitexan sa má podávať v dostatočných dávkach, aby chránil pacienta pred urotoxickými účinkami oxazafosforínov. Množstvo vylúčeného moču sa má udržiavať na 100 ml/h (tak ako to vyžaduje liečba oxazafosforínmi) a moč sa má počas liečby sledovať na hematúriu a proteinúriu. Trvanie liečby Uromitexanom sa má rovnať času podávania oxazafosforínov predĺžený o čas, za ktorý v moči poklesne koncentrácia metabolitov oxazafosforínov na netoxické hladiny. Takýto pokles sa zvyčajne dosiahne o 8 – 12 hodín po ukončení podávania oxazafosforínu, môže sa však meniť v závislosti od použitej dávkovacej schémy oxazafosforínu.

Injekčná liekovka na jednu dávku:

**Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmien zafarbenia.**

**Všetky roztoky, ktoré majú zmenenú farbu, sú zakalené alebo obsahujú viditeľné častice, sa nesmú použiť.**

Pokiaľ nie je predpísané inak, Uromitexan sa podáva dospelým intravenózne v dávke 20% dávky oxazafosforínu v čase nula (čas podania oxazafosforínu) a potom po 4 a 8 hodinách.

Dávkovanie Uromitexanu závisí od dávky súčasne podávaného oxazafosforínu, ktorý pacient dostáva.

Dávkovacia schéma Uromitexanu sa má opakovať každý deň, keď sa podáva oxazafosforín.

Ak sa dávka oxazafosforínu upraví, dávka Uromitexanu sa má tiež upraviť tak, aby sa zachoval pomer mesna-oxazafosforín.

Príklad podania Uromitexanu pri infúzii oxazafosforínu:

Čas ( hod.)	0 (8:00 hod.)	4 (12:00 hod.)	8 (16:00 hod.)
Dávka oxazafosforínu	40 mg/kg tel. hmotnosti	-	-
Dávka Uromitexanu	8 mg/kg tel. hmotnosti	8 mg/kg tel. hmotnosti	8 mg/kg tel. hmotnosti

Pri liečbe oxazafosforínmi vo veľmi vysokých dávkach (napr. pred transplantáciou kostnej drene) sa môže celková dávka Uromitexanu zvýšiť až na 120% - 160% práve aplikovanej dávky oxazafosforínu. Odporúča sa, aby po podaní 20% Uromitexanu (vzhľadom na celkovú dávku oxazafosforínu) v čase nula bola zostávajúca dávka podaná kontinuálne počas 24-hodinovej infúzie perfúzorom. Je možné podať intermitentnú bolusovú injekciu: Pre dospelých 3 x 40% (v čase 0, 4, 8 hod.) alebo 4 x 40% (v čase 0, 3, 6, 9 hod.). Namiesto bolusovej injekcie je možné podať i krátkodobú 15-minútovú infúziu.

Preukázalo sa, že pri kontinuálnej infúzii ifosfamidu je užitočné podať Uromitexan ako bolusovú injekciu aplikovanú v čase nula (20% kontinuálnej dávky ifosfamidu) nasledovanú ďalšou infúziou až do 100% aplikovanej dávky ifosfamidu a uroprotektívny účinok udržiavať ešte ďalších 6 až 12 hodín po skončení infúzie ifosfamidu.

Vo vodných roztokoch je Uromitexan kompatibilný s oxazafosforínmi, cyklofosfamidmi a ifosfamidom. Uromitexan a tieto oxazafosforíny v odporúčaných koncentračných rozsahoch je možné kombinovať do jednej infúzie. Uvádza sa, že zmesi cyklofosfamidu a mesny v 5% dextróze skladované v polyetylénových infúzných vakoch sú stabilné po dobu 48 hodín pri teplote 4 ° C a môžu sa podávať infúziou počas 6 hodín pri teplote miestnosti bez významnej degradácie liečiv. Chemická stabilita ifosfamidu v kombinácii s mesnou v roztoku je dostatočná na to, aby umožňovala dlhodobé infúzie.

Príklad podania Uromitexanu pri 24-hodinovej infúzii ifosfamidu:

Čas ( hod.)	0	24	30	36
Dávka ifosfamidu	5 g/m <sup>2</sup> tel. povrchu			
Bolusová dávka Uromitexanu	1 g/m <sup>2</sup> tel. povrchu			
Prídavok Uromitexanu k infúzii Isosfamidu	až 5 g/m <sup>2</sup> tel. povrchu	až 2,5 g/m <sup>2</sup> tel. povrchu		

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Uromitexanu u pediatrickej populácie (vo veku <16 rokov) neboli stanovené v klinických skúškach. U detí môže byť nevyhnutné skrátiť interval medzi dávkami a/alebo zvýšiť počet jednotlivých dávok, pretože deti majú vo všeobecnosti zvýšenú tvorbu moču.

Terapeutické skúsenosti s konvenčnými dávkami ukazujú, že je účelné individuálne podávať Uromitexan v kratších intervaloch (napr. po 3 hodinách, celková dávka Uromitexanu je 60% dávky oxazafosforínu). Pri liečbe oxazafosforínmi vo veľmi vysokých dávkach (napr. pred transplantáciou kostnej drene) sa bolusová dávka Uromitexanu má vždy podať v kratších intervaloch (napr. 20% v čase 0, 1, 3, 6, 9, 12 hod.). Namiesto bolusovej injekcie je možné podať i krátkodobú 15-minútovú infúziu.

#### Starší pacienti:

K dispozícii nie sú žiadne osobitné informácie. Klinické skúšky zahŕňali pacientov starších ako 65 rokov a neboli hlásené žiadne nežiaduce účinky špecifické pre túto vekovú skupinu. Vo všeobecnosti má byť výber dávky oxazafosforínu opatrný, zohľadňujúci častejší výskyt znížených hepatálnych, renálnych alebo srdечných funkcií a sprievodných ochorení alebo ďalšie liekové terapie. Pomer Uromitexanu k oxazafosforínom má však zostať nezmenený.

#### Vysokorizikový pacienti:

Pacientom, ktorí majú poškodený urotel predchádzajúcou liečbou oxazafosforínmi alebo ožarovaním panvy alebo pacientom, ktorí nie sú dostatočne chránení štandardnou dávkou Uromitexanu, napríklad pri predchádzajúcom ochorení močového traktu, má sa podať dávka, ktorá zodpovedá 40% dávky oxazafosforínu v intervaloch kratších ako 4 hodiny a/alebo sa má zvýšiť počet dávok.

#### Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zafarbenia. Akékoľvek roztoky, ktoré sú zafarbené, zakalené alebo obsahujú viditeľné pevné častice sa nesmú použiť.

Dĺžka používania Uromitexanu závisí od dĺžky liečby oxazafosforínom.

### **4.3 Kontraindikácie**

Uromitexan je kontraindikovaný u pacientov:

- so známou precitlivosťou na mesnu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### **UPOZORNENIA**

##### Precitlivosť

Pacienti s autoimunitnými ochoreniami, ktorí sa súčasne liečili cyklofosfamidom a Uromitexanom, mali zjavne vyšší výskyt alergických reakcií, ako sú: reakcie na koži a sliznici rôzneho rozsahu a závažnosti (výrazka, svrbenie, začervenanie, tvorba pľuzgierov, Lyellov syndróm, Stevensov-Johnsonov syndróm), miestny opuch tkaniva (žihľavkový edém), konjunktivitída, zriedkavé prípady hypotenzie spojené s reakciami obehového systému, zrýchlením pulzu nad 100/min (tachykardia), zrýchleným dýchaním (tachypnoe) ako príznak ťažkých akútnych alergických reakcií (anafylaktoidné reakcie), hypertenzia, elevácia segmentu ST, myalgia, ako aj prechodný vzostup niektorých pečenevých testov (napr. transaminázy). U týchto pacientov s autoimunitnými ochoreniami sa má preto pred zahájením ochrany močových ciest Uromitexanom starostlivo zhodnotiť pomer rizika a prínosu a liečbu podávať pod dohľadom lekára.

Po podaní Uromitexanu ako uroprotektíva boli hlásené alergické reakcie na mesnu zahŕňajúce príznaky na koži a podkožnom tkanive (pozri časť 4.8).

Okrem toho boli hlásené prípady závažných bulózných a ulcerózných reakcií kože a sliznice. Niektoré reakcie z týchto reakcií boli zodpovedali príznakom Stevensov - Johnsonovho syndrómu, toxickéj epidermálnej nekrolýzy alebo erytému exsudatívum multiforme .

V niektorých prípadoch boli kožné reakcie sprevádzané jedným alebo viacerými inými príznakmi, ako sú:

- horúčka,
- kardiovaskulárne príznaky (hypotenzia, boli hlásené prípady nereagujúce na liečbu tekutinami, tachykardia, EKG známky perimyokarditídy, pozri časť 4.8),
- známky svedčiace pre akútne poškodenie obličiek,
- pľúcne príznaky (hypoxia, respiračná tieseň, bronchospazmus, zrýchlené dýchanie, kašeľ, krvavé sputum, pozri časť 4.8),
- hematologické abnormality (laboratórne známky diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, leukopénia, eozinofília, lymfopénia, trombocytopénia, pancytopénia, pozri časť 4.8),
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov,
- nevoľnosť, vracanie,
- bolesť končatín, artralgia, myalgia, nepokoj
- stomatitída a
- konjunktivitída.

Niektoré reakcie sa prejavili ako anafylaxia.

Bola hlásená tiež horúčka sprevádzaná napr. hypotenziou ale bez kožných prejavov.

Po použití Uromitexanu v oboch režimoch, a to v liečbe závažných autoimunitných porúch ako aj malígnych ochorení, boli rovnako hlásené závažné aj mierne reakcie.

Vo väčšine prípadov sa reakcie objavili počas alebo po prvom podaní, prípadne po niekoľkých týždňoch expozície Uromitexanu. Boli i prípady, kedy sa počiatková reakcia spozorovala až po niekoľkých mesiacoch expozície.

V mnohých prípadoch sa príznaky objavili v deň expozície a mali tendenciu skracovania intervalu v súvislosti s následnými expozíciami.

U niektorých pacientov sa zdalo, že sa výskyt a/alebo závažnosť reakcie mení podľa podávanej dávky.

V súvislosti s opakovanou expozíciou sa hlásili opakované reakcie, v niektorých prípadoch čoraz závažnejšie. Avšak boli i prípady, kedy sa reakcia pri opakovanej expozícii znovu neobjavila.

Niektorí pacienti s reakciou v anamnéze mali v kožných testoch pozitívnu reakciu oneskoreného typu. Pozitívnu reakciu včasného typu v kožných testoch mali pacienti bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu mesnou, alebo anamnézu hypersenzitívnych reakcií, čo mohlo zrejme súvisieť s koncentráciou mesny použitého testovacieho roztoku.

Ordinujúci lekári si majú byť vedomí, že

- takéto reakcie sa môžu vyskytnúť, môžu sa zhoršiť pri opakovanej expozícii a u niektorých pacientov môžu byť život ohrozujúce.
- alergické reakcie na mesnu sa podobali klinickému obrazu sepsy a u pacientov s autoimunitnými poruchami boli podobné zhoršeniu (exacerbácii) základného ochorenia.

Tiolové zlúčeniny

Mesna je tiolová zlúčenina, t.j. organická zlúčenina obsahujúca sulfhydrylovú (-SH) skupinu. Tiolové zlúčeniny majú podobný profil nežiaducich reakcií a sú schopné vyvolať závažné kožné reakcie. Liečivá, ktoré patria medzi tiolové zlúčeniny, sú napríklad: amifostín, penicilamín a kaptopril.

Nie je jasné, či majú pacienti, u ktorých sa objavila nežiaduca reakcia po takomto lieku, zvýšené riziko vzniku iných alebo podobných reakcií na inú tiolovú zlúčeninu. Je však treba vziať do úvahy, že pacienti môžu mať zvýšené riziko, ak by mali následne dostať ďalšiu tiolovú zlúčeninu.

#### Obsah sodíka

Injekčný roztok Uromitexanu obsahuje približne 59 mg sodíka na 400 mg Uromitexanu.

#### Interferencie s laboratórnymi vyšetreniami

Liečba Uromitexanom môže mať za následok falošne pozitívne reakcie pri vyšetreniach moču na prítomnosť ketónových látok na báze nitroprusidu sodného (vrátane vyšetrení diagnostickým prúžkom). Pridanie ľadovej kyseliny octovej môže byť použité na rozlíšenie medzi falošne pozitívnym výsledkom (čerešňovo červená farba, ktorá sa stráca) a skutočným pozitívnym výsledkom (červenasto fialová farba, ktorá sa zvyrazňuje).

Liečba Uromitexanom môže mať za následok falošne pozitívne reakcie pri vyšetreniach moču na skrínungu kyseliny askorbovej Tillmanovým činidlom (2,6-dichlórfenol-indofenol).

Farmakokinetické štúdie na zdravých dobrovoľníkoch zistili nižšie hodnoty sérovej kreatínfosfokinázy (CPK) vo vzorkách odobraných 24 hodín po podaní dávky Uromitexanu ako vo vzorkách pred podaním dávky. Zatiaľ čo dostupné údaje nie sú dostatočné na to, aby sa stanovila príčina tohto javu, môže sa to považovať za prejav výraznej interakcie s enzymatickými vyšetreniami CPK na báze tiolu (napr. N-acetylcysteín).

Informácie o abnormalitách laboratórných vyšetrení zistených v rámci farmakokinetických štúdií pozri tiež v časti 4.8.

#### **Pediatrická populácia**

Bezpečnosť a účinnosť Uromitexanu u pediatrickej populácie (vo veku <16 rokov) neboli stanovené v klinických skúškach.

#### Starší pacienti

Všeobecne platí, že dávka pre staršieho pacienta by mali byť zvolená opatrne, vzhľadom k vyššej frekvencii zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdcovej funkcie a sprievodných ochorení alebo liečby inými liekmi. Pomer oxazafosforínov k mesne by mal zostať nezmenený.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Uromitexan neovplyvňuje systémové účinky oxazafosforínov. V klinických skúškach sa preukázalo, že nadmerné dávky Uromitexanu neznížili akútnu toxicitu, subakútnu toxicitu, vplyv na leukocyty a imunosupresívnu účinnosť oxazafosforínov. Skúšky s použitím ifosfamidu a cyklofosfamidu na zvieratách s rôznymi nádormi tiež preukázali, že mesna nezasahuje do ich antineoplastického účinku.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

**K dispozícii nie sú dostatočné údaje o používaní Uromitexanu u žien počas gravidity alebo laktácie. Lekári majú starostlivo zvážiť možné riziká a prínosy pri každej konkrétnej pacientke predtým, ako naordinujú Uromitexan.**

Pretože Uromitexan sa používa ako uroprotektívum v rámci cytostatickej terapie oxazafosforínmi, platia pri jeho použití v gravidite a počas laktácie kritériá použitia cytostatickej terapie.

#### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne štúdie o vplyve mesny na fertilitu u ľudí.

#### Gravidita

Neexistujú dostatočné a dobre kontrolované štúdie o použití mesny v gravidite. V pokusoch na zvieratách neboli pri Uromitexane zistené žiadne známky embryotoxických ani teratogénnych účinkov. Pretože reprodukčné štúdie na zvieratách nedokážu vždy spoľahlivo predpovedať ľudskú odpoveď, tento liek sa nemá použiť počas gravidity, okrem nevyhnutných prípadov.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa mesna alebo dimesna vylučuje do materského mlieka. Pretože mnoho liekov sa vylučuje do ľudského mlieka, a pretože existuje možnosť nežiaducich účinkov Uromitexanu na dojča, pri rozhodovaní o prerušení dojčenia alebo prerušení aplikácie mesny zohľadniť dôležitosť lieku pre matku.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

U pacientov podstupujúcich liečbu Uromitexanom sa môžu objaviť nežiaduce účinky (zahŕňajúce napr. synkopu, pocit omámenosti, otupenosť/ospanlivosť, závrat a rozmazané videnie), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Rozhodnutie viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje sa má vykonať na individuálnej báze.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

**Keďže sa Uromitexan používa v kombinácii s oxazafosforínmi alebo spolu s kombinovanou chemoterapiou obsahujúcou oxazafosforíny, často je náročné odlíšiť nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť spôsobené Uromitexanom, od nežiaducich reakcií spôsobených súbežne podávanými cytotoxickými látkami.**

Často hlásené nežiaduce účinky z klinických štúdií a/alebo zo spontánnych hlásení sú nauzea, zvracanie, nadúvanie, hnačka, zápcha, kolika (abdominálna bolesť), anorexia, reakcie podobné chrípke, horúčka, stuhnutosť, návaly horúčavy, kašeľ, zápal hltana, závrat, ospalosť, bolesť hlavy, bolesť chrbta, bolesť kĺbov. Niektoré ďalšie často hlásené nežiaduce účinky ako napr. leukopénia, granulopénia, anémia, alopecia a pneumónia nie sú odôvodnene spojené s podávaním Uromitexanu a musia sa považovať za nežiaduce liekové reakcie súčasne podávaných cytostatík.

Frekvencia nežiaducich reakcií vychádza z nasledovnej škály: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nežiaduce reakcie hlásené počas skúseností po uvedení lieku na trh)

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfadenopatia pancytopénia leukopénia lymfopénia trombocytopénia eozinofília	časté neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme
Poruchy imunitného systému	anafylaxia alergia	neznáme neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	pokles chuti do jedla pocit dehydrácie	časté časté
Psychické poruchy	nespavosť nočná mora	časté časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy pocit omámenosti otupenosť/ ospalivosť/závrat parestézia hyperestézia synkopa hypoestézia porucha pozornosti kŕč	veľmi časté veľmi časté veľmi časté časté časté časté časté časté časté neznáme
Poruchy oka	konjunktivitída fotofóbia rozmazané videnie periorbitálny edém	časté časté časté neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie abnormálny elektrokardiogram tachykardia	časté neznáme neznáme
Poruchy ciev	sčervenanie hypotenzia hypertenzia	veľmi časté neznáme neznáme

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	opuch nosnej sliznice kašeľ pleurálna bolesť sucho v ústach bronchospazmus dypnoe nepríjemný pocit v hrtane epistaxa respiračná tieseň hypoxia pokles saturácie kyslíka tachypnoe hemoptýza	časté časté časté časté časté časté časté neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha/kolika nevoľnosť hnačka podráždenie sliznice <sup>1</sup> plynatosť vracanie páľivá bolesť (substernálna/epigastrická) zápcha krvácanie z ďasien stomatitída zlá chuť	veľmi časté veľmi časté veľmi časté časté časté časté časté časté časté neznáme neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená hladina transamináz hepatitída zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi	časté neznáme neznáme neznáme



Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka <sup>2</sup> pruritus hyperhidróza toxická epidermálna nekrolýza Stevensov-Johnsonov syndróm multiformný erytém lieková vyrážka* tvorba vredov a/alebo pľuzgierov** angioedém fixná lieková vyrážka vyrážka (vezikulárna, exfoliatívna, makulo-papulárna, morbiliformná) vyrážka v miestach vystavených svetlu urtikária pocit pálenia erytém	veľmi časté časté časté neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia bolesť chrbta myalgia bolesť v končatine bolesť čelusti	časté časté časté časté časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Dyzúria akútne zlyhanie obličiek	časté neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	reakcie v mieste podania infúzie - pruritus v mieste podania infúzie - vyrážka v mieste podania infúzie - bolesť v mieste podania infúzie - erytém v mieste podania infúzie - urtikária v mieste podania infúzie - opuch v mieste podania infúzie horúčka ochorenie podobné chrípke triaška únava bolesť na hrudi celkový pocit nepohody opuch tváre periférny edém telesná slabosť reakcie v mieste podania infúzie****	veľmi časté veľmi časté veľmi časté časté časté časté časté veľmi časté veľmi časté časté časté časté časté neznáme neznáme neznáme neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	laboratórne znaky diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie predĺžený protrombínový čas predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas	neznáme neznáme neznáme

<sup>1</sup> orálnej, rektálnej

<sup>2</sup> vrátane nesvrbivých, svrbivých, erytémových/erytematóznych, ekzematózných, papulárnych a/alebo makulárnych vyrážok

\* s eozinofiliou a systémovými príznakmi

\*\* na sliznici a koži, na sliznici, v ústnej dutine, v lone a vagíne, na análnom otvore a v konečníku  
\*\*\*\* tromboflebitída, podráždenie

- **Čas do vzniku a skúsenosti s opakovanou expozíciou**

U niektorých jedincov sa objavili nežiaduce účinky po prvej expozícii Uromitexanom a u ostatných sa objavili po druhej a tretej expozícii. Celé spektrum príznakov sa u jedincov vo všeobecnosti objavilo v priebehu niekoľkých hodín.

U niektorých jedincov sa po prvom podaní neobjavili žiadne ďalšie nežiaduce účinky, zatiaľ čo u iných dochádzalo po opakovanom podaní dávky k ich exacerbácii.

- **Reakcie v mieste podania infúzie**

U niektorých jedincov sa objavili kožné reakcie v mieste podania infúzie, následná expozícia Uromitexanom vyvolala vznik reakcií na koži na iných miestach.

- **Reakcie na koži/sliznici**

Po intravenóznom a aj perorálnom podaní Uromitexanu sa hlásil výskyt reakcií na koži a sliznici. Tieto reakcie zahŕňali vyrážky, svrbenie, sčervenanie, podráždenie sliznice, pleurálna bolesť a konjunktivitída. Približne u jednej štvrtiny všetkých jedincov s akoukoľvek kožnou/mukóznou reakciou došlo k iným nežiaducim účinkom, ako dyspnoe, horúčka, bolesť hlavy, gastrointestinálne príznaky, ospalosť, celkový pocit nepohody, bolesti svalov a príznaky podobné chrípke.

- **Reakcie gastrointestinálneho traktu**

Reakcie gastrointestinálneho traktu hlásené v skúškach na zdravých jedincoch po intravenóznom a aj perorálnom podaní Uromitexanu boli nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha/kolika, bolesť/pálenie v epigastriu, zápcha a plynatosť.

- **Účinok na počet lymfocytov *in vivo***

Vo farmakokinetických štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch sa po jednorazovom podaní Uromitexanu často pozoroval rýchly (do 24 hodín) a v niektorých prípadoch výrazný pokles počtu lymfocytov, ktorý bol zvyčajne reverzibilný do 1 týždňa po podaní. Údaje zo štúdií s opakovaným podávaním dávky počas niekoľkých dní sú nedostatočné na to, aby opísali časový priebeh zmien v počte lymfocytov pri takýchto stavoch.

- **Účinok na hladiny sérového fosforu *in vivo***

Vo farmakokinetických štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi podávanie Uromitexanu počas jedného alebo viacerých dní spôsobilo v niektorých prípadoch stredne závažný prechodný vzostup hodnoty fosforu v sére.

Tento jav sa má vziať do úvahy pri interpretácii laboratórnych výsledkov.

- V ojedinelých prípadoch boli pozorované hypersenzitívne reakcie, čiastočne orgánovo špecifické, v niektorých prípadoch spojené so zníženým počtom krvných doštičiek (trombocytopenia), kožné a slizničné reakcie rôznej závažnosti a rozsahu (vyrážka, svrbenie, začervenanie, tvorba pľuzgierikov, Lyellov syndróm, Stevens-Johnsonov syndróm), lokálny opuch tkanív (urtikariálny edém), konjunktivitída. Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená hypotenzia asociovaná s poruchami cirkulácie a zvýšenou tepovou frekvenciou

(tachykardiou) vyššou ako 100/min ako aj zrýchlené dýchanie (tachypnoe) ako výsledok ťažkých akútnych hypersenzitívnych reakcií (anafylaktoidné reakcie), hypertenzia, zvýšenie ST segmentu, bolesť svalov a taktiež prechodné zvýšenie niektorých hodnôt pečeneových testov (napr. transamináz).

- Klinické štúdie s ľuďmi nad 65 rokov nepreukázali žiadne nežiaduce reakcie špecifické k tejto vekovej skupine.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Na základe hlásení o neúmyselnom predávkovaní a výsledkov štúdie znášanlivosti vysokej dávky u zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že jednorazové dávky mesny v rozmedzí približne 4 g až 7 g u dospelých môžu spôsobiť príznaky, ako sú napr. nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha/kolika, hnačka, bolesť hlavy, únava, bolesti končatín a kĺbov, vyrážka, sčervenanie, hypotenzia, bradykardia, tachykardia, parestézia, horúčka a bronchospazmus.

Výrazne častejšie mali nevoľnosť, vracanie a hnačky pacienti súčasne liečení oxazafosforínmi, ktorí intravenózne dostávali  $\geq 80$  mg mesny na kg denne v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali nižšie dávky alebo len hydratáciu.

Špecifické antidotum Uromitexanu nie je známe. V súvislosti s anafylaktoidnými reakciami popísanými v častiach 4.4. a 4.8. sa musí v prípade potreby použiť adekvátna liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Všetky ostatné liečivá, detoxikanciami pri cytostatickej liečbe, ATC kód: V03AF01

Uromitexan (mesna) je detoxikujúca látka predchádzajúca urotoxickým nežiaducim účinkom súvisiacim s oxazafosforínmi. Liečivo mesna je syntetická sulfhydrylová zlúčenina označovaná ako 2-merkaptóetan sulfonát sodný s molekulárnym vzorcom  $C_2H_5NaO_3S_2$  a molekulovou hmotnosťou 164,18. Štrukturálny vzorec je:



Rozsiahly farmakologický a toxikologický výskum ukázal, že mesna nemá skutočnú farmakodynamiku a má nízku toxicitu. Farmakologická a toxikologická inertnosť systémovo podávaného liečiva mesny a jej výborný detoxikačný účinok vo vývodovom močovom trakte a močovom mechúre sú výsledkom farmakokinetických vlastností.

Analogicky k fyziologickému cystein-cystin systému, sa mesna rýchlo oxiduje na svoj hlavný metabolit mesna disulfid (dimesna). Mesna disulfid ostáva v intravaskulárnom priestore a je rýchlo vylučovaná obličkami.

V obličkách je dimesna redukovaná na voľnú tiolovú zložku, mesnu, ktorá chemicky reaguje s urotoxickými metabolitmi oxazafosforínu (akroléin a 4-hydroxy-ifosfamid resp. 4-hydroxy-cyklofosfamid) a spôsobuje ich detoxikáciu. V prvom kroku detoxikačného procesu sa mesna viaže na 4-hydroxy metabolit a tvorí neurotoxický 4-sulfoetylthio metabolit. Mesnum sa taktiež viaže na dvojité väzby akroléínu a na iné urotoxické metabolity.

Na mnohopočetnom ľudskom xenografte alebo na modelových štúdiách tumorov hlodavcov obmedzeného rozsahu použitím perorálnej alebo i.v. cesty podania liečiva mesny v kombinácii s ifosfamidom (v pomere dávok až 20-násobne vyšších ako jednorazové alebo opakované kúry) sa nedokázalo ovplyvnenie protinádorového účinku ifosfamidu liečiva mesny.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Mesna sa ľahko a rýchlo autooxidáciou transformuje na svoj jediný známy metabolit mesna-disulfid (dimesna). Dimesna ostáva v intravaskulárnom kompartmente a je rýchlo transportovaná do obličiek. V epiteli renálnych tubúl je dimesna redukovaná na voľnú tiolovú zlúčeninu, ktorá je potom schopná chemicky reagovať v moči s toxickými metabolitmi oxazafosforínov.

Pri dávkach 2 – 4 g/m<sup>2</sup> je výsledný eliminačný polčas ifosfamidu okolo 4 – 8 hodín. Z toho vyplýva, že na udržanie adekvátnej hladiny mesny v močovom mechúre počas vylučovania urotoxických oxazafosforínov je potrebné dávky mesny opakovať.

Väzba mesny na proteíny je mierneho rozsahu (69-75 %).

### i.v.- i.v. – i.v. režim

Po intravenóznom podaní 800 mg dávky je polčas mesny v krvi 0,36 hodiny (21,6 minúty) a dimesny 1,17 hodiny (70,2 minúty). Približne 32 % podanej dávky bolo eliminovaných v moči do 24 hodín ako mesna a 33% ako dimesna. Väčšina dávky bola eliminovaná do 4 hodín: mesna má klírens plazmy 1,23 l/hod./kg.

### i.v. – p.o. – p.o. režim

Perorálne podaná mesna sa absorbuje v tenkom čreve. Priemerná maximálna koncentrácia voľných tiolov v moči sa vyskytuje 2 – 4 hodiny po podaní mesny. Približne 25 ± 10 % podanej dávky sa vylúči do moču počas prvých 4 hodín vo forme voľnej mesny.

Polčas mesny po intravenóznom podaní spolu s podaním per os je od 1,2 do 8,3 hodiny. Močová biodostupnosť mesny je 45 – 79 % intravenózne podanej mesny. Potrava neovplyvňuje močovú biodostupnosť perorálne podanej mesny. Približne 18 – 26 % dávky kombinovane (per os a i.v.) podanej mesny sa objaví ako voľná mesna v moči. V porovnaní s intravenózne podanou mesnou, i.v. + per os podanie zvyšuje systémovú expozíciu (150%) a poskytuje trvalejšie vylučovanie mesny do moču počas 24 hodín. Približne 5 % mesny sa vylúči do moču v intervale 12 – 24 hodín oproti zanedbateľnému množstvu u pacientov s i.v. režimom. Frakcia podanej dávky mesny vylúčenej do moču je nezávislá na dávke.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mesna je farmakologicky a fyziologicky takmer inertná a netoxická tiolová zlúčenina, ktorá sa veľmi rýchlo vylučuje obličkami, a ktorá nepenetruje do tkanív. Jej detoxikačný efekt je obmedzený na močové cesty, mesna nemá žiadny vplyv na systémové nežiaduce účinky a antineoplastickú účinnosť oxazafosforínov. V pokusoch na zvieratách mesna nevykazuje mutagénne, kancerogénne ani embryotoxické a teratogénne vlastnosti.

Reprodukčné štúdie na potkanoch a králikoch v perorálnych dávkach 1 000 mg/kg u králikov a 2 000 mg/kg u potkanov (približne 10-násobok maximálnej odporúčenej dennej dávky u ľudí pri i.v.-p.o.-p.o. podaní vzhľadom na veľkosť povrchu tela) neodhalili poškodenie plodu mesnou.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

dinátriumedetát

hydroxid sodný  
voda na injekciu

## 6.2 Inkompatibility

Mesnum je *in vitro* inkompatibilná s cisplatinou, karboplatinou a horčíčným dusíkom. Miešanie mesny a epirubicínu vedie k inaktivácii epirubicínu a je potrebné sa mu vyhnúť.

## 6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 15° až 30° C.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml ampulky z bezfarebného skla so zeleným a fialovým prúžkom, plastový rozdeľovník, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľa.

Veľkosti balenia:

15 x 4 ml/400 mg

10 x 4 ml/400 mg

50 x 4 ml/400 mg

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Baxter Slovakia s.r.o.  
Dúbravská cesta 2  
84104 Bratislava  
Slovensko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

19/0174/96-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. februára 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2007

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022