

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Uromitexan 400 mg**

Injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: 4 ml injekčního/infuzního roztoku (1 ampule) obsahují mesnum 400 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Popis přípravku: čirý bezbarvý roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Uromitexan 400 mg je indikován k profylaxi – snížení výskytu hemoragické cystitidy při léčbě oxazafosforiny (ifosfamid, cyklofosfamid, trofosfamid). Při terapii ifosfamidem by měl být vždy podáván přípravek Uromitexan 400 mg. Je-li podáván cyklofosfamid nebo trofosfamid, používá se přípravek Uromitexan 400 mg vždy při dávkách přes 10 mg/kg oxazafosforinu a u rizikových pacientů. Základní rizikové faktory jsou: předchozí radioterapie v oblasti malé pánve, cystitida při předchozí terapii ifosfamidem, cyklofosfamidem nebo trofosfamidem, onemocnění močových cest v anamnéze.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Aby byl pacient chráněn před urotoxickými účinky oxazafosforinu, je třeba podat dostatečné množství přípravku Uromitexan 400 mg.

Je třeba udržovat výdej moči na 100 ml/h (jak je požadováno při léčbě oxazafosforiny) a během léčby vyšetřovat moč na přítomnost hematurie a proteinurie. Trvání léčby přípravkem Uromitexan 400 mg má být obdobné léčbě oxazafosforiny plus doba nezbytná na snížení hladin oxazafosforinových metabolitů v moči na netoxickou úroveň. Tato doba je obvykle 8-12 hodin od ukončení léčby oxazafosforiny, ale může se měnit v závislosti na dávkování oxazafosforinu.

Uromitexan 400 mg se aplikuje dospělým nitrožilně v dávce 20 % dávky oxazafosforinu v čase nula (čas podání oxazafosforinu) a dále po 4 a 8 hodinách.

Příklad podání přípravku Uromitexan 400 mg při infuzi oxazafosforinu:

Hodina (čas)	0 (8,00 hodin)	4 (12,00 hodin)	8 (16,00 hodin)
Dávka oxazafosforinu	2,4 g/m <sup>2</sup> těl. povrchu	-	-
Dávka přípravku Uromitexan 400 mg	480 mg/m <sup>2</sup> těl. povrchu	480 mg/m <sup>2</sup> těl. povrchu	480 mg/m <sup>2</sup> těl. povrchu

Při terapii oxazafosforiny ve velmi vysokých dávkách (např. před transplantací kostní dřeně) může být celková dávka přípravku Uromitexan 400 mg zvýšena na 120 % až 160 % dávky oxazafosforinu. Po podání 20 % dávky přípravku Uromitexan 400 mg (vzhledem k celkové dávce oxazafosforinu) v čase 0 se doporučuje podat zbytek vypočtené dávky v kontinuální 24hodinové i.v. infuzi. Alternativně lze podat intermitentní bolusové injekce: dospělým 3 x 40 % (v časech 0, 4, 8 hodin) nebo 4 x 40 % (v časech 0, 3, 6, 9 hodin). Místo bolusových injekcí jsou možné krátké 15minutové infuze.

Prokázalo se, že při kontinuální infuzi ifosfamidů je účelné podat přípravek Uromitexan 400 mg v čase 0 po iniciální bolusové injekci (20 %) (začátek infuze, čas 0) následně v infuzi až 100 % dávky ifosfamidů a pokračovat v uroprotekcí ještě dalších 6 až 12 hodin po ukončení infuze ifosfamidů.

Příklad podání přípravku Uromitexan 400 mg při 24hodinové infuzi ifosfamidů:

Hodina (čas)	0	24	30	36
Dávka ifosfamidů	5 g/m <sup>2</sup> těl.povrchu			
Bolusová dávka přípravku Uromitexan 400 mg	1 g/m <sup>2</sup> těl.povrchu			
Infuze přípravku Uromitexan 400 mg	až 5 g/m <sup>2</sup> těl.povrchu přidání k infuzi ifosfamidů		až 2,5 g/m <sup>2</sup> těl.povrchu	

*Zvláštní doporučení pro dávkování:*

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost podávání mesny dětem nebyla prokázána. U dětí může být zapotřebí zkrátit interval mezi dávkami a/nebo zvýšit počet individuálních dávek, protože děti obecně častěji močí. Klinické zkušenosti s konvenčními dávkami ukázaly, že je v určitých případech výhodné podávat přípravek Uromitexan 400 mg v kratších intervalech (např. každé 3 hodiny, celková dávka přípravku Uromitexan 400 mg = 60 % dávky oxazafosforinu). Při terapii oxazafosforiny ve velmi vysokých dávkách (např. před transplantací kostní dřeně) mají být bolusové injekce přípravku Uromitexan 400 mg podávány vždy v kratších intervalech (např. 20 % v časech 0, 1, 3, 6, 9, 12 hodin). Místo bolusových injekcí jsou možné krátké 15minutové infuze.

#### Starší populace

K dispozici nejsou specifické údaje. Klinické studie s mesnou zahrnovaly pacienty starší 65 let a v této věkové skupině nebyly hlášeny žádné specifické nežádoucí účinky. Obecně je třeba volit dávku oxazafosforinu u staršího pacienta opatrně s ohledem na častější výskyt zhoršené funkce jater, ledvin nebo srdce a současná další onemocnění. Poměr mesny k oxazafosforinům by však měl zůstat nezměněn.

#### Vysoce riziková pacientí

Pacienti s poškozením urothelu po předchozí léčbě oxazafosforiny nebo ozářením pánve, nebo kteří nejsou dostatečně chráněni přípravkem Uromitexan 400 mg ve standardní dávce, např. pacienti s anamnézou chorob močových cest: je třeba podat 40 % dávky oxazafosforinu v intervalech kratších než 4 hodiny a/nebo zvýšit počet dávek.

#### Způsob podání

Parenterální léčivé přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují pevné částice či nejsou zbarveny.

Jakkoli zbarvené roztoky, které nejsou čiré nebo obsahují viditelné pevné částice, nesmí být použity.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Uromitexan 400 mg je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na mesnu nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce po léčbě přípravkem Uromitexan 400 mg. Vzhledem k možnosti anafylaktoidních reakcí má být k dispozici odpovídající neodkladná léčba.

##### **UPOZORNĚNÍ**

##### **Hypersenzitivita**

U pacientů s autoimunními chorobami, kteří byli léčeni cyklofosfamidem a přípravkem Uromitexan 400 mg, se hypersenzitivní reakce vyskytují častěji: kožní a slizniční reakce různého stupně závažnosti (vyrážka, svědění, zarudnutí, puchýřky, Lyellův syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom), místní otok tkáně (kopřivkový edém), zánět spojivek, vzácné případy hypotenze spojené s oběhovými reakcemi a zrychlením tepové frekvence nad 100/min (tachykardie), stejně jako zvýšení dechové frekvence (tachypnoe) jako důsledek závažné akutní hypersenzitivní reakce (anafylaktoidní reakce), hypertenze, elevace ST-segmentu, myalgie a přechodné zvýšení jaterních testů (např. transamináz). Ochrana močového ústrojí mesnou by se proto u těchto pacientů měla provádět až po pečlivém zvážení rizika vzhledem k prospěchu, a to pod dohledem lékaře.

Po léčbě přípravkem Uromitexan 400 mg podávaným jako protektivum urinárního systému byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Vzhledem k možnosti anafylaktoidních reakcí má být k dispozici odpovídající neodkladná léčba.

Hypersenzitivní reakce zahrnují různé kožní reakce jako je lokalizovaná nebo generalizovaná urtikarie nebo různé formy exantému, svědění, pálení, angioedém a/nebo zarudnutí (viz bod 4.8).

Dále byly popsány případy těžkých bulózních a ulcerativních kožních a slizničních reakcí, z nichž některé odpovídaly příznakům Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýze nebo exudativnímu multifonnímu erytému.

Další nežádoucí účinky, které se objevily, odpovídaly diagnóze lékové kožní erupce. Také byla popsána vyrážka šířící se v závislosti na expozici světlem.

V některých případech byly kožní reakce doprovázeny jedním nebo více dalšími příznaky jako jsou:

- horečka
- kardiovaskulární příznaky (hypotenze, v některých případech popsaná jako fluid refraktory, tachykardie, EKG příznaky odpovídající perimyokarditidě, viz bod 4.8)
- příznaky odpovídající akutnímu poškození ledvin
- pulmonální příznaky (hypoxie, respirační tíseň, bronchospasmus, tachypnoe, kašel, krvavé sputum, viz bod 4.8)
- hematologické abnormality (laboratorní výsledky odpovídající diseminované intravaskulární koagulaci, leukopenie, eosinofilie, lymfopenie, trombocytopenie, pancytopenie, viz bod 4.8)
- zvýšené jaterní enzymy
- nauzea, zvracení
- bolest v končetinách, artralgie, myalgie, únava
- stomatitida
- konjunktivitida

Některé z nežádoucích účinků byly prezentovány jako anafylaxe.

Byla hlášena horečka provázená např. hypotenzí, ale bez manifestace kožních příznaků.

U použití mesny byly hlášeny závažné stejně jako lehké reakce jak v léčebném režimu těžkých systematických autoimunních onemocnění, tak malignit.

Ve většině případů se reakce objevily v průběhu nebo po prvním léčebném cyklu nebo za několik týdnů po podání mesny. V ostatních případech byly první reakce pozorovány až po několika měsících po podání.

V mnoha případech se doba, za kterou se symptomy v souvislosti s expozicí objevily, tendenčně u následných expozic zkracovala.

U některých pacientů se výskyt a/nebo závažnost reakce zřejmě měnil s podanou dávkou.

Recidiva reakcí, v některých případech s rostoucí závažností, byla popsána u opakované expozice, avšak v některých případech k ní opakovanou expozicí nedocházelo.

Někteří pacienti s anamnézou alergické reakce vykazují pozitivní výsledky testu opožděné hypersenzitivity. Nicméně negativní výsledek testu nevylučuje hypersenzitivitu na masnu. Pozitivní bezprostřední výsledek kožního testu na alergické reakce se objevil u pacientů bez ohledu na předchozí expozici masnou nebo anamnézu hypersenzitivních reakcí a může mít souvislost s koncentrací roztoku mesny použitého k testování.

Ošetřující lékař si má být

- vědom možnosti vzniku takových nežádoucích účinků a jejich možného zhoršení opakovanou expozicí, a že mohou být v některých případech život ohrožující
- vědom, že hypersenzitivní reakce na masnu se podobaly klinickému obrazu sepse a u pacientů s autoimunními onemocněními připomínají exacerbaci základního onemocnění.

Sloučeniny thiolu:

Masna je sloučenina thiolu, tj. organická sloučenina obsahující sulfhydrilovou (SH) funkční skupinu. Sloučeniny thiolu vykazují ve svém profilu nežádoucích účinků některé podobnosti včetně potenciálu vyvolat závažné kožní reakce. Příklady léčivých látek, které obsahují sloučeniny thiolu je amifostin, penicilamin, kaptopril.

Není jasné, zda-li pacienti, kteří prodělali nežádoucí účinek na tuto látku, jsou vystaveni zvýšenému riziku jakékoli reakce nebo podobné reakce jiných sloučenin thiolu. Při zvažování následného použití jiné sloučeniny thiolu těmto pacientům je třeba vzít v úvahu možnost zvýšeného rizika.

## **OPATŘENÍ**

Přípravek Uromitexan 400 mg nezabrání vzniku hemoragické cystitidy u všech pacientů. Proto je každé ráno před zahájením léčby přípravkem Uromitexanem 400 mg třeba vyšetřit vzorek moči (mikroskopický průkaz erytrocytů) na přítomnost hematurie.

Má být zachován dostatečný výdej moči, jak je požadováno při léčbě oxazafosforiny. Pokud se hematurie vyvine během léčby Uromitexanem a oxazafosforiny v doporučeném dávkování, je možné s ohledem na závažnost hematurie snížit dávky nebo léčbu oxazafosforiny přerušit.

Obsah sodíku

Roztok mesny obsahuje přibližně 59 mg sodíku v 400 mg mesny. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Interference laboratorního testu:

Léčba masnou může způsobit falešně pozitivní reakce na ketonové látky u testu moči, založeném na nitroprusidu sodném (včetně lakmusového testovacího proužku). Barevná reakce na ketony pozorovaná po expozici masnou je načervenalé-fialová spíše než fialová a je méně stabilní.

Léčba masnou může způsobit falešně pozitivní reakce na kyselinu askorbovou při screeningovém testování moči založeném na Tillmanově činidlu.

Ve studiích farmakokinetiky prováděných na zdravých dobrovolnících byly hodnoty sérové kreatininfosfokinázy (CPK) ve vzorcích odebraných 24 hodin po dávkování masnou nižší než u vzorků odebraných před tímto dávkováním. Zatímco dostupné údaje nejsou dostatečné pro určení příčiny tohoto jevu, lze uvažovat o významné interferenci s enzymatickými CPK testy závislými na thiolu (např. jako N-acetylcystein).

Informace o abnormalitách laboratorních testů pozorovaných ve farmakokinetických studiích viz také bod 4.8.

## Pediatrická populace

V klinických studiích prováděných společností Baxter nebyla u dětských pacientů (<16 let) stanovena bezpečnost a účinnost mesny. Avšak v odborné literatuře existují odkazy na použití mesny u dětských pacientů.

Použití u starší populace:

Obecně je třeba volit dávku u staršího pacienta opatrně s ohledem na častější výskyt zhoršené funkce jater, ledvin nebo srdce a na souběžné další onemocnění nebo jinou léčbu. Poměr mesny k oxazafosforinům by však měl zůstat nezměněn.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přípravek Uromitexan 400 mg neovlivňuje systémové účinky oxazafosforinů. V klinických studiích bylo prokázáno, že předávkování přípravkem Uromitexan 400 mg nesnižovalo akutní toxicitu, subakutní toxicitu, leukotoxickou aktivitu a imunosupresivní účinek oxazafosforinů. Studie u zvířat s ifosfamidem a cyklofosfamidem u řady tumorů rovněž prokázaly, že přípravek Uromitexan 400 mg neinterferuje s jejich antineoplastickou aktivitou. Přípravek Uromitexan 400 mg nesnižuje ani antineoplastickou aktivitu jiných cytostatik (např. doxorubicinu, BCNU, metothrexátu, vinkristinu), ani terapeutický účinek jiných látek jako např. digitalisových alkaloidů.

Podání přípravku Uromitexan 400 mg může způsobit falešnou pozitivitu screeningových testů na ketolátky (např. Rother's, N-Multistix) a falešnou pozitivitu nebo negativní reakce screeningových testů na přítomnost erytrocytů v moči. Barevný odstín ketolátek je ovšem spíše červenofialový než fialový, je méně stabilní a po přidání ledové kyseliny octové dochází k okamžitému odbarvení. K průkazu přítomnosti erytrocytů v moči se doporučuje mikroskopické vyšetření.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

**K dispozici nejsou dostatečné údaje o použití mesny u těhotných nebo kojících žen. Ošetřující lékař by měl u každé jednotlivé pacientky před podáním mesny pečlivě zvážit možná rizika a výhody.**

Protože se přípravek Uromitexan 400 mg používá jako uroprotektivum v rámci cytostatické terapie oxazafosforiny, platí pro použití v graviditě a v období laktace kritéria těchto cytostatických terapií.

### Těhotenství:

Nejsou k dispozici odpovídající kontrolované studie u těhotných žen. Studie u zvířat neprokázaly embryotoxické nebo teratogenní účinky přípravku Uromitexan 400mg. Vzhledem k tomu, že reprodukční studie u zvířat se nemusí shodovat s odpovědí u lidí, má být tato látka používána během těhotenství pouze v případě jednoznačné potřeby.

### Kojení:

Není známo, zda se mesna nebo dimesna vylučují do lidského mléka. Vzhledem k tomu, že řada léčiv se vylučuje do mléka a vzhledem k možným nežádoucím reakcím přípravku Uromitexan 400 mg u kojenců je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu s ohledem na význam léčby pro matku.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

U pacientů podstupujících léčbu mesnou se mohou vyskytnout nežádoucí účinky (včetně např. synkopy, točení hlavy, letargie/ospalosti, závratí a rozmazaného vidění), které by mohly mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Lékař posoudí individuálně, zda lze tyto činnosti provádět.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

**Přípravek Uromitexan 400 mg se používá v kombinaci s oxazafosforiny nebo při kombinované chemoterapii zahrnující oxazafosforiny, je proto často obtížné odlišit nežádoucí reakce, které mohou**

**být způsobeny přípravkem Uromitexan 400 mg, od reakcí způsobených současně podávanými cytostatiky.**

K častým nežádoucím účinkům hlášeným z klinických studií a/nebo spontánně patří, reakce v místě vpichu, nauzea, zvracení, flatulence, průjem, zácpa, kolika (bolest břicha), nechutenství, příznaky podobné chřipce, horečka, zimnice, zrudnutí, kašel, závrať, somnolence, bolest hlavy, bolest zad, bolest kloubů. Některé další často hlášené nežádoucí účinky, např. leukopenie, granulocytopenie, anemie, alopecie a pneumonie se patrně nevztahují k léčbě přípravkem Uromitexan 400 mg a byly pozorovány jako nežádoucí účinky současně podávaných cytotoxických látek (oxazafosforiny nebo sloučeniny obsahující oxazafosforiny).

Četnost nežádoucích účinků byla posouzena na základě následujících kritérií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (nežádoucí reakce jsou zaznamenány z poregistračního sledování)

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Velmi časté &gt; 1/10</b>	<b>Časté &gt; 1/100 - &lt; 1/10</b>	<b>Méně časté &gt; 1/1 000 - &lt; 1/100</b>	<b>Vzácné &gt; 1/10 000 - &lt; 1/1 000</b>	<b>Velmi vzácné &lt; 1/10 000, včetně není známo</b>
<i>Infekce a infestace</i>		Faryngitida			
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		Lymfadenopatie			Trombocytopenie Pancytopenie Leukopenie Lymphopenie Eosinofilie
<i>Poruchy imunitního systému</i>					Hypersenzitivní reakce Anafylaktoidní reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Anorexie Pocit dehydratace			
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Nespavost Noční můry			
<i>Poruchy nervového systému</i>	Točení hlavy Apatie /ospalost Bolest hlavy	Závrať Somnolence Parestézie Hyperestézie Synkopa Hypestézie Porucha pozornosti			Křeče
<i>Poruchy oka</i>		Fotofobie Rozmazané vidění Zánět spojivek			Periorbitální edém
<i>Srdeční poruchy</i>		Palpitace			Abnormální EKG Tachykardie
<i>Cévní poruchy</i>	Zrudnutí				Hypotenze Hypertenze
<i>Respirační poruchy</i>		Kašel Nazální kongesce Pleurální bolest Sucho v ústech Bronchospasmus			Tachypnoe Hemoptýza Snížená saturace kyslíkem Ztížené dýchání

		Dyspnoe Laryngeální dyskomfort Epistaxe			Hypoxie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea Kolika Bolest břicha Průjem	Zvracení Zácpa Flatulence Mukózní iritace <sup>1</sup> Palčivá bolest (substernální / epigastrická) Krvácení z dásní			Stomatitida Změněná chuť
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		Zvýšení transaminázy			Hepatitida Zvýšení gamma- glutamyl transferázy Zvýšení alkalické fosfatázy
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Vyrážka <sup>2</sup>	Hyperhidróza Pruritus			Toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) Erytéma multiforme Poléková vyrážka* Ulcerace/buly/puchýře ** Angioedém Lokalizované polékové kožní erupce Fotosenzitivně šířící se vyrážka Pocit pálení Erytém Stevens-Johnsonův syndrom Kopřivka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Artralgie Bolest zad Myalgie Bolest končetin a kloubů Bolest čelisti			
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Dysurie			Akutní renální selhání
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Reakce v místě vpichu - svědění - vyrážka Pyrexie Příznaky podobné chřipce	Ztuhlost Únava Bolest na hrudi Reakce v místě vpichu - bolest - erytém - urtikárie - edém Malátnost		-	Reakce v místě podání**** Edém obličeje Periferní edém Astenie

<b>Vyšetření</b>				Laboratorní známky diseminované intravaskulární koagulace Prodloužení protrombinového času Prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času
------------------	--	--	--	---

- <sup>1</sup>Orálních, rektálních
- <sup>2</sup>Včetně nesvědivého, svědivého erytému/ erytematózní, ekzematózní, papulózní a/nebo makulózní vyrážka
- \* s eozinofilii a systémovými příznaky
- \*\* mukokutánní, mukózní, orální, vulvovaginální, anorektální
- \*\*\*\*tromboflebitida, iritace

#### Doba nástupu

U některých subjektů došlo k nežádoucím účinkům po první expozici mesnou, u jiných po druhé nebo třetí expozici. Obecně platí, že celé spektrum příznaků, které se u subjektů objevily, se rozvinulo v průběhu několika hodin,

#### Zkušenost s reexpozicí

Některé subjekty nezaznamenaly žádné další nežádoucí účinky po první iniciální expozici, zatímco u jiných docházelo opakovanou dávkou k jejich exacerbaci

#### Reakce v místě infuze

U některých subjektů došlo k lokální kožní reakci v místě infuze, další dávka mesny vedla ke kožním reakcím v jiných oblastech.

#### Kožní/mukózní reakce

Kožní a mukózní reakce, které byly popsány, se objevily jak po intravenózním, tak po perorálním podání mesny. Tyto reakce zahrnují vyrážku, pruritus, zčervenání, podráždění sliznic, pleuritickou bolest a konjunktivitidu. Přibližně u čtvrtiny subjektů s jakoukoli kožní/mukózní reakcí došlo k jiným nežádoucím účinkům, jako je dyspnoe, horečka, bolest hlavy, gastrointestinální příznaky, ospalost, nauzea, myalgie a příznaky podobné chřipce.

#### Gastrointestinální reakce

Gastrointestinální reakce zaznamenané u zdravých subjektů po intravenózním nebo perorálním podání mesny zahrnovaly nauzeu, zvracení, průjem, bolest břicha/koliku, bolest epigastria/pálení žáhy, zácpu a plynatost.

#### Účinek na počet lymfocytů *in vivo*

Ve farmakokinetických studiích na zdravých dobrovolnících bylo jednorázové podání mesny často spojeno s prudkým (během 24 hodin) a v některých případech výrazným snížením počtu lymfocytů, které bylo obecně reverzibilní do jednoho týden po podání. Údaje ze studií s opakovanou dávkou po dobu několik dnů jsou nedostatečné, aby charakterizovaly změny počtu lymfocytů v čase za takových podmínek.



Účinek na sérové hladiny fosforu *in vivo*

Ve farmakokinetických studiích na zdravých dobrovolnících bylo jednorázové podání mesny často spojeno s mírným přechodným zvýšením sérové koncentrace fosforu.

Tyto jevy se mají vzít v úvahu při interpretaci laboratorních výsledků.

- V ojedinělých případech byly hlášeny částečně orgánově specifické hypersenzitivní reakce, např. trombocytopenie, kožní a slizniční reakce různého stupně závažnosti (vyrážka, svědění, zarudnutí, puchýřky, Lyellův syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom), místní otok tkáně (kopřivkový edém), konjunktivitida. Byly hlášeny velmi vzácné případy hypotenze spojené s oběhovými reakcemi a zrychlením tepové frekvence nad 100/min (tachykardie), stejně jako zvýšení dechové frekvence (tachypnoe) jako důsledek závažné akutní hypersenzitivní reakce (anafylaktoidní reakce), hypertenze, elevace ST-segmentu, myalgie a přechodné zvýšení jaterních testů (např. transamináz).
- Klinické studie zahrnovaly pacienty starší 65 let, přičemž nebyly hlášeny nežádoucí reakce specifické pro tuto věkovou skupinu.
- Byly hlášeny vzácné případy podráždění žíly v místě vpichu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Specifické antidotum pro přípravek Uromitexan 400 mg není známo. Vzhledem k možnosti anafylaktoidních reakcí popsaných v bodech 4.4 a 4.8, je třeba zajistit, aby byla připravena k použití vhodná neodkladná léčba.

Předávkování může vést k reakcím popsaným ve studii snášenlivosti u zdravých dobrovolníků po jedné dávce v rozmezí přibližně 4 – 7 g mesny: nauzea, zvracení, bolest břicha/kolika, průjem, bolest hlavy, únava, bolest končetin a kloubů, vyčerpání a tělesná slabost, deprese, iritabilita, vyrážka, hypotenze, bradykardie, tachykardie, parestézie, horečka a bronchospasmus.

Znatelně zvýšená míra nevolnosti, zvracení a průjmu byla také nalezena u pacientů léčených oxazafosforiny v dávce  $\geq 80$  mg mesny/kg/den ve srovnání s pacienty, kteří dostávali nižší dávky nebo byli pouze zavodněni.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ke snížení toxicity protinádorové léčby

ATC kód: V03AF01

Přípravek Uromitexan 400 mg je detoxifikující látka, která nabízí spolehlivou prevenci urotoxických nežádoucích účinků spojených s oxazafosforiny. Léčivá látka mesna je syntetická sulfhydrylová látka nazývaná 2-merkaptioethansulfonat sodný s molekulárním vzorcem  $C_2H_5NaO_3S_2$  a molekulovou hmotností 164,18. Strukturální vzorec je následující:  $HS-CH_2-CH_2SO_3-Na^+$ .

Rozsáhlé farmakologické a toxikologické studie prokázaly, že mesna nemá vnitřní farmakodynamiku a je málo toxická. Farmakologická a toxikologická inertnost systémově podávané mesny a její vynikající

detoxifikační účinek ve vývodných močových cestách a močovém měchýři jsou způsobeny povahou její farmakokinetiky.

Analogicky k fyziologickému systému cystein/cystin se mesna rychle oxiduje na svůj nejvýznamnější metabolit mesna-disulfid (dimesna). Mesna-disulfid zůstává v intravaskulárním kompartmentu a je rychle vylučován ledvinami. V ledvině se mesna-disulfid redukuje na volnou thiolovou sloučeninu mesna, která chemicky reaguje s toxickými metabolity oxazafosforinů (akroleinem a 4-hydroxy-ifosfamidem nebo 4-hydroxy-cyklofosfamidem), což vede k jejich detoxifikaci. Prvním krokem detoxifikačního procesu je vazba mesny na 4-hydroxymetabolit za vzniku 4-sulfoethylthio metabolitu, který není urotoxický. Mesna se také váže na dvojnásobek akroleinu a na další urotoxické metabolity.

V četných studiích lidského xenograftu a omezených modelových studiích tumorů u hlodavců s použitím mesny i.v. nebo i.p. v kombinaci s ifosfamidem ( v dávkách až 20-krát vyšších jednotlivě nebo opakovaně) nebyla prokázána interference s antineoplastickou účinností.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Mesna se jednoduše a rychle mění autooxidací na svůj nejdůležitější metabolit, mesna-disulfid (dimesna). Dimesna zůstává v intravaskulárním kompartmentu a je rychle transportována do ledvin. V epitelu renálních tubulů je dimesna redukována na volnou thiolovou sloučeninu, která jsou v moči dále schopna chemicky reagovat s toxickými metabolity oxazafosforinů.

V dávkách 2-4 g/m<sup>2</sup> je konečný poločas eliminace ifosfamidu přibližně 4-8 hodin. Proto je pro udržení adekvátních hladin mesny v močovém měchýři po dobu eliminace urotoxických metabolitů oxazafosforinu nutno podávat opakované dávky mesny.

Vazba mesny na proteiny je středně silná (69-75%).

Po intravenózním podání dávky 800 mg jsou poločasy mesny a dimesny v krvi 0,36, resp. 1,17 hodin. Přibližně 32% a 33% podané dávky se vyloučilo do moči jako mesna a dimesna. Převážná část této obnovené dávky se vyloučila během 4 hodin. Plazmatická clearance mesny je 1,23 l/hod/kg.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mesna je farmakologicky a fyziologicky téměř inertní a netoxická thiolová sloučenina, která je velmi rychle vylučována ledvinami a která nepenetruje do tkání. Její detoxikační aktivita je omezena na močové ústrojí, mesna neovlivňuje systémové nežádoucí účinky a antineoplastickou účinnost oxazafosforinů. Studie u zvířat nenasvědčují tomu, že by mesna měla mutagenní, kancerogenní, embryotoxické nebo teratogenní vlastnosti. Reprodukční studie byly prováděny v perorálních dávkách 1000 mg/kg u králíků a 2000 mg/kg u potkanů a neprokázaly poškození plodu mesnou.

Perorální dávky 6,1 a 4,3 g/kg byly pro myši, resp. potkany, letální. Tyto dávky představují přibližně 15 a 22 násobek maximální doporučené dávky u lidí na základě tělesného povrchu. Smrti předcházely průjem, třes, křeče, dyspnoe a cyanóza.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

dihydrát dinatrium-edetátu

hydroxid sodný

voda na injekci

### 6.2 Inkompatibility

Mesna je *in vitro* inkompatibilní s cisplatinou, karboplatinou a dusíkatým yperitem.

Smíchání mesny s epirubicinem vede k inaktivaci epirubicinu, a proto je třeba se tohoto vyvarovat.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Přípravek Uromitexan 400 mg nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

Doba použitelnosti: *Neotevřený přípravek*: 5 let.

Po otevření je nutné, aby ampulka byla použita okamžitě.

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána takto:

Mesna po zředění 0,9% fyziologickým roztokem nebo 5% glukózou je stabilní po dobu 36 hodin a v glukóza/fyziologickém roztoku po dobu 24 hodin při teplotě 20-22 °C.

Ve směsi s ifosfamidem je chemicky a fyzikálně stabilní s:

- 0,9% fyziologickým roztokem po dobu 24 hodin při teplotě 21 °C a glukóza/fyziologickým roztokem po dobu 24 hodin při teplotě 26 °C
- 5% glukózou po dobu 24 hodin při teplotě 26 °C

Přípravek Uromitexan 400 mg neobsahuje konzervační látky.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Ampule z bezbarvého skla s odlamovacím (OPC) bodem a se zeleným a fialovým proužkem, plastický přířez, krabička.

Velikost balení: 15 ampulí po 4 ml injekčního/infuzního roztoku

### **6.6 Zvláštní upozornění pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle, Německo

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

19/1250/93-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. 12. 1993

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 4. 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 2. 2017