

Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

UROMITEXAN 400 mg, solution for injection
УРОМИТЕКСАН 400 mg, инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ампула с 4 ml инжекционен разтвор съдържа 400 mg месна (*mesna*) като лекарствено вещество.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

УРОМИТЕКСАН е показан за профилактика с цел намаляване на риска от хеморагичен цистит, дължащ се на приложението на оксазафосфорини (ифосфамид, циклофосфамид, трофосфамид).

УРОМИТЕКСАН трябва винаги да се прилага при пациенти, подложени на антинеопластична терапия с ифосфамид. При употребата на циклофосфамид или трофосфамид УРОМИТЕКСАН трябва да се прилага в дози с 10 mg/kg по-високи от тези на оксазафосфорина, а също и при рискови пациенти, получаващи въобще тези оксазафосфорини. Главните рискови фактори включват предварителна лъчетерапия на таза, цистит по време на предишна химиотерапия с ифосфамид, циклофосфамид или трофосфамид, или заболявания на пикочните пътища.

4.2. Дозировка и начин на приложение

За да се осигури надеждна защита на пациента от уротоксичното действие на оксазафосфорините, трябва да се прилага достатъчно количество УРОМИТЕКСАН.

Трябва да се осигури отделяне на урина в количество 100 ml/час (каквото е изискването при терапия с оксазафосфорини) и по време на лечението урината да се следи редовно за хематурия и протеинурия.

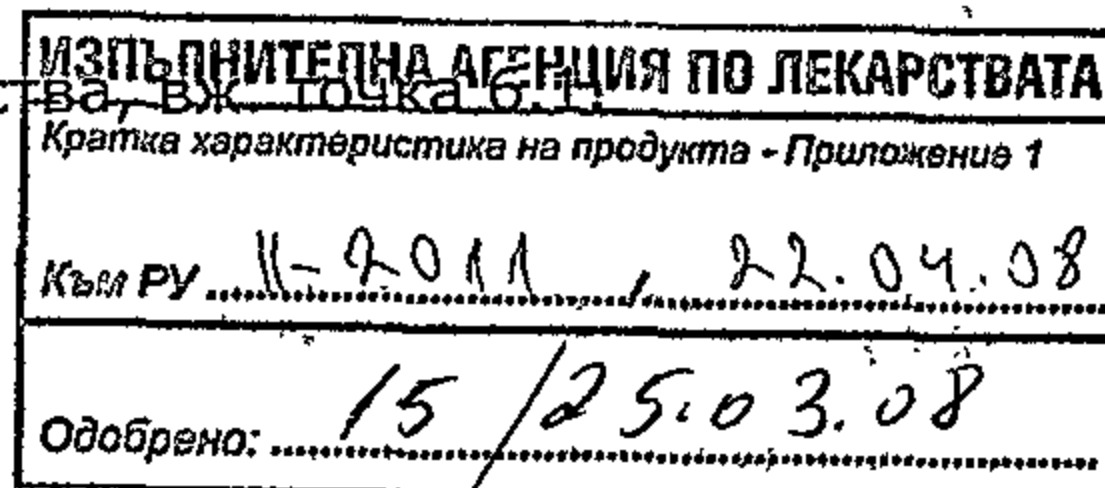
Продължителността на лечението с УРОМИТЕКСАН трябва да е равна на тази на лечението с оксазафосфорина плюс времето за понижаване на концентраците на оксазафосфорините до нетоксични нива. Това обикновено става в рамките на 8-12 часа след края на лечението с оксазафосфорините, но може и да варира в зависимост от дозировъчния режим на оксазафосфорина.

По принцип при възрастни УРОМИТЕКСАН се прилага интравенозно в доза, представляваща 20% от дозата на оксазафосфорина към нулева точка от приложението му (т.е. времето на прилагане на оксазафосфорина), и след 4 и 8 часа.

Пример за приложение УРОМИТЕКСАН с инфузия на оксазафосфорин:

Време (в часове)	0 час (8.00 часа)	4-ти час (12.00 часа)	8-ти час (16.00 часа)
Доза оксазафосфорин	2.4 g/m ² телесна повърхност	-	-
Доза УРОМИТЕКСАН	480 mg/m ² телесна повърхност	480 mg/m ² телесна повърхност	480 mg/m ² телесна повърхност

При цитостатична терапия с много високи дози оксазафосфорин (напр. преди трансплантация на костен мозък) общата доза на УРОМИТЕКСАН може да



бъде повишена на 120-160% от дозата на оксазафосфорина. Препоръчва се след приложение на 20% УРОМИТЕКСАН (отнесено към общата доза на оксазафосфорина) към нулева точка от времето, остатъкът от изчислената обща доза да се приложи интравенозно като 24-часова инфузия. Алтернативна е и интермитираща терапия (болусно приложение) при възрастни - 3 x 40% (след 0, 4, 8 часа), респ. 4 x 40% (след 0, 3, 6, 9 часа). При децата, поради по-честите микции, е подходящо приложение през 3 часов интервал (напр. x 20% след 0, 1, 3, 6, 9, 12 часа). Вместо болусна терапия може да се приложи и с краткотрайни инфузии с продължителност от 15 минути.

При продължителна инфузия на ифосфамид се е установило, че е уместно прилагането на УРОМИТЕКСАН, след първоначално болусно приложение 20% към нулева точка от времето (начало на инфузията т."0"), като инфузия в дозировка до 100% от съответната доза ифосфамид и уропротективната терапия да продължи още 6 до 12 часа след прекратяване на инфузията на ифосфамид.

Пример за приложение на месна при 24-часова инфузия на ифосфамид:

Време (в часове)	0	24	30	36 часа
Доза ифосфамид	5 g/m ² телесна повърхност			
УРОМИТЕКСАН болус доза	1 g/m ² телесна повърхност			
УРОМИТЕКСАН инфузия	До 5 g/m ² телесна повърхност Допълнение към инфузията ифосфамид	до 2,5g/m ² телесна повърхност		

Дозирание в специални случаи:

Дозирание при деца

Безопасността и ефикасността на месна при приложение при деца не са напълно установени, поради липсата на достатъчно опит. Затова може би при тази група пациенти е целесъобразно да се скъсят интервалите между индивидуалните дози УРОМИТЕКСАН и/или да се повиши броят им. Клиничните изпитвания с конвенционални дози при деца показват, че е уместно дозирание на УРОМИТЕКСАН в индивидуални случаи на по-къси интервали (напр. на всеки 3 часа, като общата доза УРОМИТЕКСАН е 60% от дозата на оксазафосфорина). При цитостатична терапия с много високи дози оксазафосфорин (напр. преди трансплантация на костен мозък) болусната доза УРОМИТЕКСАН трябва винаги да се прилага на кратки интервали (напр. 20% в 0, 1, 3, 6, 9, 12 час. Вместо болусна терапия може да се приложи и с краткотрайни инфузии с продължителност от 15 минути.

Дозирание при много възрастни пациенти

Клиничните изпитвания с месна не включват достатъчен брой пациенти над 65-годишна възраст, за да се определи еднозначно, дали техният отговор на лечението се различава от този на по-младите пациенти. Най-общо дозата оксазафосфорин при много възрастни пациенти внимателно трябва да се определи, като се има пред вид по-високата честота на проява на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция, на съпътстващи заболявания или лекарствена терапия. Но съотношението на дозите УРОМИТЕКСАН и оксазафосфорин трябва да остане непроменено.

Дозирание при високо рискови пациенти

Пациенти с увреден уротелиум от предишно лечение с оксазафосфорин или лъчетерапия на таза, или които не са били адекватно защитени със стандартна доза УРОМИТЕКСАН, напр. пациенти със заболявания на пикочните



пътища в анамнезата: трябва да се приложи интравенозно УРОМИТЕКСАН в доза, 40% от дозата на оксазафосфорина, на интервали, по-кратки от 4 часа и/или да се повиши броят на индивидуалните дози.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, месна, или към някое от помощните вещества или към други меркаптосъединения.

За употреба по време на бременност и кърмене вижте т. 4.6.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Има описани случаи на реакции на свръхчувствителност вследствие на лечение с УРОМИТЕКСАН. Поради риска от поява на анафилактични реакции, трябва да се осигури адекватна спешна медикаментозна терапия.

При пациенти с автоимунни заболявания, лекувани с циклофосфамид и УРОМИТЕКСАН, е наблюдавана по-висока честота на проява на хиперергични реакции, отколкото при пациенти с тумори. Тези реакции са от страна на кожата и лигавиците, проявяващи се в различна степен и тежест, и включват обрив, сърбеж, зачервяване, уртикария, Lyell синдром, Stevens-Johnson синдром, екзантем, енантем, локални отоци (уртикариен едем), конюнктивит, редки случаи на хипотензия, свързана с циркулаторни реакции, и повишена сърдечна честота, над 100 удара/минута (тахикардия), както и ускорено дишане (тахипнея), дължащо се на остри реакции на свръхчувствителност (анафилактични реакции), хипертензия, ST-елевация, миалгия, а също и преходно повишаване на някои чернодробни показатели (напр. трансаминази). Защитата на отделителната система с УРОМИТЕКСАН следователно трябва да бъде прилагана върху пациентите само след внимателно оценяване на ползата и потенциалните/очаквани рискове, включваща непосредствено лекарско наблюдение.

УРОМИТЕКСАН е разработен с цел да намали риска от хеморагичен цистит, предизвикан от приложението на оксазафосфорини. Но той не предпазва и не облекчава други нежелани лекарствени реакции или интоксикации, свързани с лечението с оксазафосфорини.

УРОМИТЕКСАН не може да предотврати появата на хеморагичен цистит при всички пациенти. Затова всеки ден преди лечението с оксазафосфорин трябва да се изследват сутрешни проби от урина за наличието на хематурия (микроскопско установяване наличието на червени кръвни клетки в урината). Ако се развие хематурия при приложение на УРОМИТЕКСАН заедно с оксазафосфорини съгласно препоръчана схема на дозиране, в зависимост от тежестта на проявата ѝ, трябва да се предприеме редуциране на дозата или прекратяване на лечението с оксазафосфорин.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Системните ефекти на оксазафосфорините не се повлияват от приложението на УРОМИТЕКСАН. В клинични изпитвания е доказано, че предозирането на УРОМИТЕКСАН не намалява острата и подострата токсичност, левкотоксичната активност и имunosупресивното действие на оксазафосфорините. Резултатите от клинични изпитвания, проведени с ифосфамид и циклофосфамид, приложени на животни с различни тумори, също са показали, че УРОМИТЕКСАН не повлиява тяхната антинеопластична активност. УРОМИТЕКСАН не влияе също така и на антинеопластична активност на други цитостатици (напр. доксорубицин, BCNU, метотрексат, винкристин), както и на терапевтичния ефект на други лекарства, такива като дигиталисовите гликозиди.



Терапията с УРОМИТЕКСАН може да доведе до фалшиво позитивиране на резултатите от определянето на кетотела в урината с тест-лентички (напр. Rothera-тест, N-Multistix тест-лентички) и фалшиво позитивни или фалшиво негативни реакции на тест-лентички за определяне на еритроцити в урината. Цветът на теста е по-скоро пурпурен, отколкото виолетов и е по-малко стабилен и изчезва веднага след добавяне на ледена оцетна киселина. За екзактно определяне на наличието на еритроцити в урината, се препоръчва микроскопското ѝ изследване.

4.6. Употреба по време на бременност и кърмене

Тъй като УРОМИТЕКСАН се прилага в рамките на основната противотуморна терапия с оксазафосфорини за предпазване на пикочните пътища, по време на бременност и кърмене важат критериите на съответния тип цитостатична терапия.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на УРОМИТЕКСАН при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни не показват репродуктивна токсичност (ембриотоксичност или тератогенни ефекти) на УРОМИТЕКСАН. Потенциалният риск при хора не е известен, затова това лекарство не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене:

Не е известно, дали месна или димесна преминават в майчиното мляко. Тъй като много лекарства преминават в майчиното мляко и поради потенциалния риск от проява на нежелани реакции от страна на УРОМИТЕКСАН върху кърмачето, трябва да се вземе решение или да се прекарати кърменето или да се спре приложението на лекарството, като се вземе предвид важноста му за здравето на майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции.

Тъй като УРОМИТЕКСАН се използва в комбинация с оксазафосфорини или с оксазафосфоринсъдържаща комбинирана химиотерапия, то много често е трудно със сигурност да бъдат разграничени нежеланите ефекти, дължащи се на УРОМИТЕКСАН от тези на едновременно прилаганите цитотоксични лекарствени продукти.

Често съобщавани нежелани лекарствени реакции от клинични изпитвания и/или спонтанни съобщения са гадене, повръщане, метеоризъм, диария, констипация, колики (напр. абдоминална болка), анорексия, грипоподобни реакции, треска, ригидност, зачервяване, кашлица, фарингит, замаяност, сомнолентност, главоболие, болки в гърба, артралгия. Някои други често споменавани нежелани лекарствени реакции като напр. левкопения, гранулоцитопения, анемия, алоpecia и пневмония нямат логическа връзка с приложението на УРОМИТЕКСАН и трябва да се разглеждат като нежелани реакции, свързани с едновременно прилаганите цитотоксични лекарствени продукти.

Основен SOC	Много чести > 1/10	Чести >1/100– <1/10	Нечести >1/1000 –<1/100	Редки >1/10 000– <1/1000	Много редки >1/10 000, вкл. единични съобщения
Инфекции и инфестации		Фарингит			
Нарушения на кръвта и лимфна система					Тромбоцитопения (свърхчувствителност)



Нарушения на имунната система					Реакции на свръхчувствителност, Анафилактоидни реакции,
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия			
Нарушения на нервната система		Замаяност, сомнолентност, главоболие			
Нарушения на очите					Конюнктивит
Сърдечни нарушения					ST-елевация, тахикардия
Съдови нарушения		Зачервяване			Циркулаторни реакции, хипотензия, хипертензия
Респираторни нарушения		Кашлица			Тахипнея
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане, диария, констипация, колики, абдоминална болка, метеоризъм			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан					Реакции на кожата и лигавиците: Обрив, сърбеж, зачервяване, образуване на мехури, синдром на Lyell, синдром на Stevens Johnson, уртикариен едем, локални отоци
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, болки в гърба			Миалгия, болки в крайниците и ставите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Треска, ригидност, грипозодобни симптоми		Инфекция в мястото на приложение	Слабост, увреждане на лигавиците, отпадналост, преумора
Изследвания					Понижаване броя на тромбоцитите, участване на дишането, повишаване на определени чернодробни показатели, повишаване на трансaminaзите

В изолирани случаи се наблюдават свързани с някой орган реакции на свръхчувствителност (хиперергични реакции), напр. понижаване броя на тромбоцитите (тромбоцитопения), реакции на кожата и лигавиците с различен интензитет и степен (обрив, пруритус, еритема, мехури, синдром на Lyell, Stevens-Johnson синдром), локален тъканен оток (уртикарен едем), конюнктивит. Много рядко се наблюдават тежки остри реакции на свръхчувствителност (анафилактоидни реакции) с хипотензия, свързана с реакции на кръвообращението, и ускоряване на сърдечната честота над 100 удара/min. (тахикардия), както и хипертензия, ST-елевация, миалгия, преходно повишаване на някои чернодробни ензими (напр. трансaminaзите). В клинични изпитвания са били включени пациенти над 65-годишна възраст, но не са били наблюдавани нежелани реакции, специфични за тази възрастова група.



Рядко е наблюдавано възпаление на вената на мястото на апликация.

4.9. Предозиране

Не е известен специфичен антидот на месна. Тъй като, както бе споменато в т. 4.4 и т.4.8, при пациенти с автоимунни заболявания има риск от възникването на анифилактични реакции, е необходимо да е налице възможност за оказване на адекватно спешно лечение. Предозирането може да доведе до описаните в т. 4.8. нежелани лекарствени реакции.

Предозирането може да доведе до реакции, подобни на наблюдаваните в студии за толерантност, проведени със здрави доброволци, на които са прилагани единични дози 60-70 mg/kg дневно: гадене, повръщане, колики, диария, главоболие, умора, болки в крайниците и ставите, отпадналост и слабост, депресия, раздразнителност, обрив, хипотензия и тахикардия.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: V 03 AF 01

УРОМИТЕКСАН е детоксикиращ агент, който осигурява надеждна профилактика спрямо уротоксичните нежелани ефекти, свързани с приложението на оксазафосфорини. Лекарственото вещество месна е синтетично меркаптосъединение с номенклатурно наименование натриев 2-меркаптоетан сулфонат, с емпирична формула $C_2H_5NaO_3S_2$ и молекулна маса 164.18. Структурната му формула е:



Широкообхватни фармакологични и токсикологични изследвания са показали, че месна има неспецифична фармакодинамика и ниска токсичност. Фармакологичната и токсикологичната инертност на месна, вкарана в системното кръвообращение и изразеният ѝ детоксикиращ ефект върху еферентните пикочни пътища и върху пикочния мехур, се дължат на нейната фармакокинетика.

Аналогично на физиологичната цистеин-цистин система, месна бързо се оксидира до своя главен метаболит, месна дисулфид (димесна). Месна дисулфид остава в интраваскуларното просторанство и бързо се елиминира чрез бъбреците.

В бъбреците месна дисулфид се редуцира до свободно тиолово съединение, месна, което влиза в химическо взаимодействие с уротоксичните метаболити на оксазафосфорините (акролеин и 4-хидрокси-ифосфамид или 4-хидроксициклофосфамид, респективно), което води до тяхната детоксикация. Първата стъпка в процеса на детоксикация е свързването на месна с 4-хидрокси-метаболита, образувайки нетоксичен 4-сулфоетилтио метаболит. Месна се свързва с двойната връзка на акролеина, както и с други уротоксични метаболити, като механизмът на уропротективното му действие се основава от една страна на стабилизиране на уротоксичните хидроксиметаболити на оксазафосфорините и от друга на формиране на нетоксични продукти на присъединяване с акролеин. Тези реакции резултат в регионална детоксикация на долните пикочни пътища.

5.2. Фармакокинетични свойства

Месна лесно и бързо се трансформира при автоокисление в основния си метаболит месна дисулфид (димесна). Димесна остава в интраваскуларното пространство и бързо се транспортира до бъбреците. В епитела на бъбречните тубули при гломерулната филтрация по-голямата част от димесна се редуцира



обратно до свободното меркаптосъединение, което вече е в състояние да влезе в химическо взаимодействие с токсичните метаболити на оксазафосфорина.

При дози 2-4 g/m², времето на полуживот на ифосфамида е около 4-8 часа. Като резултат, за да се поддържат адекватни нива на месна в пикочния мехур по време на елиминирането на уротоксичните метаболити на оксазафосфорина, се налага приложението на повтарящи се дози месна.

Месна се свързва с плазмените протеини в средна степен (69-75%).

След интравенозно приложение на доза от 800 mg, времето на полуживот на месна и димесна е респективно 0.36 часа и 1.17 часа. Приблизително 32% и 33% от приложената доза се елиминира чрез урината след 24 часа като месна и димесна, респективно. След еднократно приложение по-голяма част от дозата се елиминира главно като свободен тиол в рамките на първите 4 часа, а след това почти изключително като дисулфиден метаболит. Плазменият клирънс на месна е 1.23 L/час/kg.

Бионаличност

Тъй като задачата на месна е защитата на пикочния мехур, урината е най-релевантното място, където бионаличността на свободен SH-месна след венозно вливане е приблизително 30%.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Месна е фармакологично и физиологично високоинертно и нетоксично меркаптосъединение, което много бързо се екскретира с урината и не прониква в тъканите. Детоксичното му действие касае пикочните пътища, така че то не интерферира нито със системни нежелани лекарствени реакции, нито с цитотоксичната дейност на оксазафосфориновите лекарства. При опити с животни месна не показва мутагенен, карциногенен, ембриотоксичен и тератогенен потенциал.

Студии за репродуктивна токсичност, проведени с приложение на перорални дози от 1000 mg/kg при зайци и 2000 mg/kg при плъхове (приблизително 10 пъти препоръчаната максимална дневна доза при интравенозно и перорално приложение на база телесна повърхност) не са дали доказателства за увреждане на фетуса, дължащо се на месна.

Перорални дози от 6.1 и 4.3 g/kg са се оказали летални респективно за мишки и плъхове. Тези дози са приблизително 15 и 22 пъти препоръчаната максимална дневна доза при хора на база телесна повърхност. Смъртта се е предхождала от диария, тремор, конвулсии, диспнея и цианоза.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

1 ампула от 4 ml УРОМИТЕКСАН 400 mg съдържа следните помощни вещества:

Натриев едетат	1,000 mg
Натриев хидроксид	0,800-5,600 mg ¹⁾²⁾
Вода за инжекции	3798,200 - 3793,400 mg ³⁾
Азот за инертна атмосфера	-

¹⁾ служи за прецизиране на рН-стойността и затова варира

²⁾ вложена е като 10 n натриев хидроксид 2,0 - 14,0 x 10⁻³

³⁾ използва се вода за инжекции за доливане

6.2. Несъвместимости



In vitro месна е несъвместима с цисплатин, карбоплатин и азотен иприт.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност на УРОМИТЕКСАН 400 mg инжекционен разтвор е 5 години. Да не се използва след изтичане на срока му на годност, означен върху опаковката!

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява между 15-30°C!

6.5. Данни за опаковката

Ампула DIN B 5, безцветна, 5 ml, с бял пръстен за счупване, I хидролитичен клас.

Големина на опаковката

15 ампули, всяка по 4 ml инжекционен разтвор

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа

Тъй като защитното действие на УРОМИТЕКСАН е насочено към пикочните пътища, всички предпазни мерки и съпътстващи действия, препоръчани за оксазфосфориново лечение трябва да бъдат спазвани.

За интравенозно приложение УРОМИТЕКСАН може да се разрежи чрез прибавяне на съдържанието на ампулите в някой от следните разтвори:

- Глюкоза 5% - разтворът е годен за употреба до 36 часа при стайна температура в стъклена бутилка;
- Натриев хлорид 0,9% - разтворът е годен за употреба до 36 часа при стайна температура в стъклена бутилка;
- Рингер – разтворът е годен за употреба до 36 часа при стайна температура в стъклена бутилка или до 24 часа при стайна температура в PVC или полиетиленова опаковка;
- Декстроза 5 % - разтворът е годен за употреба до 24 часа при стайна температура в PVC опаковка;
- Декстроза 2,5 % и натриев хлорид 0,45 % - разтворът е годен за употреба до 24 часа при стайна температура в PVC опаковка.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BAKTER Oncology GmbH
Kantstraße 2, D-33790 Halle
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9700035 / 31.01.1997

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

31.01.1997

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2005 г.

