КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

9700035-
BG/MA/MP-49070
12-12-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

УРОМИТЕКСАН 100 mg/ml, инжекционен разтвор
UROMITEXAN 100 mg/ml, solution for injection

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 вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Прозрачен, безцветен, стерилен инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

УРОМИТЕКСАН се употребява за профилактика с цел намаляване на честотата на хеморагичен цистит, причиняван от 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 оксазафорините, но може и да варира в зависимост от дозировъчния режим на оксазафосфорина.

Дозирането на УРОМИТЕКСАН зависи от дозата на съпровождащия оксазафосфорин, който получава пациента.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Схемата на дозиране на УРОМИТЕКСАН трябва да се повтаря във всеки ден, когато се получава оксазафосфаринов медикамент.
Ако дозата на оксазафосфариновия продукт се коригира, дозата на УРОМИТЕКСАН също трябва да бъде променена, за да се запази съотношението месна:оксазафосфаринов медикамент.

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

Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение.

Не трябва да се използват разтвори, които са с променен цвят, мътни или съдържат видими частици.

Дозиране в специални случаи:

Дозиране при деца
Безопасността и ефикасността на месна при приложение при деца не са напълно установени, поради липсата на достатъчно опит. Децата обикновено уринират по-често от възрастните.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 дозиране 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 нтервали (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.

Дозиране 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.

Дозиране при високо рискови пациенти

Пациенти с увреден уротелиум от предишно лечение с оксазафосфорини 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

Известна свръхчувствителност към активното вещество, месна, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6., или към други меркаптосъединения.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Свръхчувствителност

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, везикулация, синдром на Лиел, синдром на Стивънс-Джонсън, 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 (анафилактоидни 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.

Има описани случаи на реакции на свръхчувствителност вследствие на лечение с УРОМИТЕКСАН като уропротектор. Те включват:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Кожни реакции, характеризиращи се със симптоми като локализирана или генерализирана уртикария или други форми на екзантем, сърбеж, парене, ангиоедем и/или зачервяване (вж. точка 4.8).

В допълнение, има съобщения за случаи на тежки булозни и улцеративни кожни и лигавични реакции. Някои реакции се считат за сходни със синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза или ексудативен мултиформен еритем.

В някои случаи, кожните реакции се съпровождат с един или повече допълнителни симптоми, като

- повишена температура,
- сърдечно-съдови симптоми (хипотония, в някои случаи наблюдавана като рефрактерна на течности, тахикардия, ЕКГ прояви, сходни с перимиокардит; вж. точка 4.8)
- прояви, сходни с остро бъбречно увреждане,
- белодробни симптоми (хипоксия, респираторен дистрес, бронхоспазъм, тахипнея, кашлица, кървави храчки; вж. точка 4.8)
- хематологични аномалии (левкопения, еозинофилия, лимфопения, тромбоцитопения, панцитопения; вж. точка 4.8),
- повишени чернодробни ензими,
- гадене, повръщане,
- болка в крайниците, артралгия, миалгия, общо неразположение,
- стоматит и
- конюнктивит.

Някои реакции се проявяват като анафилаксия.
Повишена температура, съпроводена с напр. хипотония, но без кожни прояви, също е била съобщавана.

Тежки, но и леки реакции са били наблюдавани при употреба на УРОМИТЕКСАН в схеми за лечение, както на тежки системни автоимунни нарушения и злокачествени състояния. В повечето случаи, реакциите са се появили при или след първото приложение на лекарствения продукт или след няколко седмици експозиция на УРОМИТЕКСАН. В други случаи, начална реакция се е наблюдавала единствено след няколко месеца експозиция.
В много случаи симптоми са се появили в деня на експозицията, с тенденция към по-кратки интервали след следващите експозиции.

При някои пациенти, появата и/или тежестта на реакцията, като че ли варират в зависимост от прилаганата доза.

Рецидиви на реакции, в някои случаи с нарастваща тежест, са съобщавани при повторна експозиция. В същото време, в някои случаи, повторната експозиция не е причинила появата на реакция.

Някои пациенти с анамнеза на реакция, са демонстрирали положителен резултат от тест за късна кожна реакция. В същото време, отрицателният тест за късна реакция не изключва свръхчувствителност към УРОМИТЕКСАН. Положителните резултати от кожен тест за реакции от бърз тип, са се появявали при пациенти независимо от предходната експозиция към УРОМИТЕКСАН или анамнеза за реакции на свръхчувствителност, и може да са свързани с концентрацията на разтвора на УРОМИТЕКСАН, използван при теста.

Предписващите трябва:
- да са запознати с възможността за подобни реакции и че реакциите могат да се влошат при повторна експозиция, като в някои случаи могат да бъдат животозастрашаващи.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- да са запознати с факта, че реакциите на свръхчувствителност към УРОМИТЕКСАН се интерпретират като напомнящи клиничната картина на сепсис, а при пациенти с автоимунни заболявания, напомнят обостряне на подлежащото заболяване.

Тиолови съединения:
Активното вещество на УРОМИТЕКСАН, месна, е тиолово съединение, т.е., съдържащо сулфхидрилна (SH) група органично съединение. Тиоловите съединения показват известно сходство по отношение на техния профил на нежелани реакции, включително потенциал за развитие на тежки кожни реакции. Примери на лекарствени продукти, които са тиолови съединения, са амифостин, пеницилламин и каптоприл.

Не е ясно дали пациенти, които имат нежелана реакция към такъв лекарствен продукт, са с повишен риск от някакви реакции, или подобни реакции, като при друго тиолово съединение. В същото време, когато се обсъжда употребата на друго тиолово съединение при такива пациенти, възможността от повишен риск трябва да се има предвид.

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 й, трябва да се предприеме редуциране на дозата или прекратяване на лечението с оксазафосфорин.

Съдържание на натрий
УРОМИТЕКСАН инжекционен разтвор съдържа приблизително 59 mg натрий на 400 mg месна.

Ефект върху лабораторни изследвания
Лечението с УРОМИТЕКСАН може да причини фалшиво положителни реакции при изследвания на урина на база нитропрусид натрий (включително тестове на лентички) за кетотела. Добавянето на ледена оцетна киселина може да се използва за диференциране на фалшиво положителен резултат (тъмно-червен цвят, който избледнява) и действително положителен резултат (червено-виолетов цвят, който се усилва). Лечението с УРОМИТЕКСАН може да причини фалшиво положителни реакции при уринен скрининг тест на база реагент на Tillman за аскорбинова киселина.

При фармакокинетични проучвания със здрави доброволци, стойностите на серумния креатин фосфокиназа (CPK) са по-ниски в пробите, взети 24 часа след дозирането на месна, отколкото при пробите преди дозиране. Наличните данни не позволяват да се определи причината за този феномен, но може да се счита, че е в резултат на значителен ефект върху тиол-зависимите (напр. N-ацетилцистеин) ензимни CPK тестове.

Вижте също точка 4.8 за информация относно аномалиите в лабораторните изследвания, наблюдавани при фармакокинетичните проучвания.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на УРОМИТЕКСАН при деца на възраст 16 години все още не са установени в клинични проучвания на Baxter. В същото време, информация за приложението на месна при деца има в медицинската литература.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Гериатрична употреба
Като цяло, изборът на доза при пациент в напреднала възраст трябва да бъде внимателен, отразявайки по-голямата честота на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция, и съпътстващи заболявания или друга лекарствена терапия. Съотношението на оксазафосфорин към УРОМИТЕКСАН следва да остане непроменен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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 имуносупресивното действие на оксазафосфорините. Проучванията върху ифосфамид и циклофосфамид с животни с различни тумори, също са показали, че УРОМИТЕКСАН не повлиява тяхната антинеопластична активност.
УРОМИТЕКСАН не влияе и на антинеопластична активност на други цитостатици (напр. адриамицин, 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 венага след добавяне на ледена оцетна киселина. За екзактно определяне на наличието на еритроцити в урината, се препоръчва микроскопското й изследване.

4.6 Фертилитет, 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.

Няма достатъчно данни за употребата на УРОМИТЕКСАН при бременни и кърмещи жени. Лекарите трябва внимателно да преценят възможните рискове и ползи при всеки отделен пациент преди да предпишат УРОМИТЕКСАН.

Бременност и кърмене са противопоказания за цитостатично лечение, поради което няма вероятност месна да се употребява при подобни обстоятелства.

Ако отделен пациент провежда лечение с оксазафосфорин по време на бременност, месна трябва да се приложи на подобен пациент.

Майките не трябва да кърмят, докато се лекуват с тези лекарствени продукти.

Проучванията с животни не показват данни за ембриотоксичност или тератогенни ефекти на месна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, провеждащи лечение с месна, може да имат нежелани лекарствени реакции (включително напр. синкоп, световъртеж, летаргия/сънливост, замайване и замъглено виждане), което може да повлияе върху способността им да шофират или работят с машини. Решението относно шофиране и работа с машини трябва да се взема на индивидуална основа.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (> 10%) свързани с употребата на месна: главоболие, реакции на мястото на инфузията, коремна болка/колика, замайване, летаргия/сънливост, пирексия, обрив, диария, гадене, зачервяване и грипоподобно заболяване.

Най-тежките нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на месна, са: токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, анафилаксия и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

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

Честотата на НЛР се базира на следната скала: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 - <1/10), нечести (≥1/1 000 - <1/100), редки (≥1/10 000 - <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (нежелани лекарствени реакции, съобщавани при постмаркетинговото приложение)

Системо-органен клас (СОК)	**Нежелана лекарствена реакция**	**Честота**
НАРУШЕНИЯ НА КРЪВТА И ЛИМФНАТА СИСТЕМА	Лимфаденопатия	Чести
	Панцитопения	С неизвестна честота
	Левкопения	С неизвестна честота
	Лимфопения	С неизвестна честота
	Тромбоцитопения	С неизвестна честота
	Еозинофилия	С неизвестна честота
НАРУШЕНИЯ НА ИМУННАТА СИСТЕМА	Анафилаксия	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност	С неизвестна честота
НАРУШЕНИЯ НА МЕТАБОЛИЗМА И ХРАНЕНЕТО	Намален апетит	Чести
	Усещане за дехидратация	Чести
ПСИХИЧНИ НАРУШЕНИЯ	Безсъние	Чести
	Кошмари	Чести
НАРУШЕНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА	Главоболие	Много чести
	Замаяност	Много чести
	Летаргия/сънливост	Много чести
	Световъртеж	Чести
	Парестезия	Чести
	Хиперестезия	Чести
	Синкоп	Чести
	Хипоестезия	Чести
	Нарушено внимание	Чести
	Гърчове	С неизвестна честота

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана лекарствена реакция	Честота
НАРУШЕНИЯ НА ОЧИТЕ	Конюнктивит Фотофобия Замъглено зрение Периорбитален оток	Чести Чести Чести С неизвестна честота
СЪРДЕЧНИ НАРУШЕНИЯ	Палпитации Отклонения в електрокардиограмата Тахикардия	Чести С неизвестна честота С неизвестна честота
СЪДОВИ НАРУШЕНИЯ	Зачервяване Хипотония Хипертония	Много чести С неизвестна честота С неизвестна честота
РЕСПИРАТОРНИ, ГРЪДНИ И МЕДИАСТИНАЛНИ НАРУШЕНИЯ	Запушване на носа Кашлица Плеврална болка Сухота в устата Бронхоспазъм Задух Ларингеален дискомфорт Епистаксис Респираторен дистрес Хипоксия Намалена кислородна сатурация Тахипнея Хемоптизис	Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
СТОМАШНО-ЧРЕВНИ НАРУШЕНИЯ	Коремна болка/колика Гадене Диария Лигавично дразнене[1] Флатуленция Повръщане Пареща болка (субстернална / епигастрална) Запек Гингивално кървене Стоматит Лош вкус	Много чести Много чести Много чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести С неизвестна честота С неизвестна честота
ХЕПАТОБИЛИАРНИ НАРУШЕНИЯ	Повишени трансаминази Хепатит Повишена гама-глутамат трансфераза Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Чести С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана лекарствена реакция	Честота
НАРУШЕНИЯ НА КОЖАТА И ПОДКОЖНАТА ТЪКАН	Обрив[2]	Много чести
	Сърбеж	Чести
	Хиперхидроза	Чести
	Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота
	Синдром на Стивънс-Джонсън	С неизвестна честота
	Еритема мултиформе	С неизвестна честота
	Лекарствен обрив*	С неизвестна честота
	Улцерации и/или мехури/блистери**	С неизвестна честота
	Ангиоедем	С неизвестна честота
	Фиксирана лекарствена ерупция	С неизвестна честота
	Обрив при фоточувствителност	С неизвестна честота
	Уртикария	С неизвестна честота
	Усещане за парене	С неизвестна честота
	Еритема	С неизвестна честота
НАРУШЕНИЯ НА МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНАТА СИСТЕМА И СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН	Артралгия	Чести
	Болка в гърба	Чести
	Миалгия	Чести
	Болка в крайниците	Чести
	Болка в челюстта	Чести
НАРУШЕНИЯ НА БЪБРЕЦИТЕ И ПИКОЧНИТЕ ПЪТИЩА	Дизурия	Чести
	Остра бъбречна недостатъчност	С неизвестна честота
ОБЩИ НАРУШЕНИЯ И ЕФЕКТИ НА МЯСТОТО НА ПРИЛОЖЕНИЕ	Реакции в мястото на инфузия	Много чести
	- сърбеж в мястото на инфузия	Много чести
	- обрив в мястото на инфузия	Много чести
	- болка в мястото на инфузия	Чести
	- еритема в мястото на инфузия	Чести
	- уртикария в мястото на инфузия	Чести
	- оток в мястото на инфузия	Чести
	Пирексия	Много чести
	Грипоподобно заболяване[3]	Много чести
	Тръпки	Чести
	Умора	Чести
	Болка в гърдите	Чести
	Общо неразположение	Чести
	Оток на лицето	С неизвестна честота
	Периферен оток	С неизвестна честота
	Астения	С неизвестна честота
	Реакции в мястото на инфузия***	С неизвестна честота

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана лекарствена реакция	Честота
ИЗСЛЕДВАНИЯ	Лабораторни прояви на дисеминирана вътресъдова коагулация Удължено протромбиново време Удължено активирано парциално тромбопластиново време	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота

[1] перорално, ректално
[2] включително непруритусни, пруритусни, еритема/еритематозни, екзематозни, папуларни, и/или макуларни обриви.
* с еозинофилия и системни симптоми
** кожнолигавичен, лигавичен, орален, вулвовагинален, аноректален
*** тромбофлебит, дразнене

- Време до началото и опит при повторна експозиция

Някои участници са имали нежелани събития при първата експозиция на месна, а други - след втората или третата експозиция. Като цяло, пълният спектър на симптомите, които са имали участниците, са се развили за период от няколко часа.

Някои участници не са имали повече реакции след първото събитие, докато при други е имало обостряне на събитията при повторно дозиране.

- Реакции на мястото на инфузията

При някои участници с локални кожни реакции в мястото на инфузията, последващата експозиция на месна е довела до кожно събитие в други участъци.

- Кожни/лигавични реакции

За кожни и лигавични реакции се съобщава, както след интравенозно, така и след перорално приложение на месна. Тези реакции включват обриви, сърбеж, зачервяване, лигавично дразнене, плеврална болка и конюнктивит. Приблизително една четвърт от участниците с някакво събитие са имали кожни/лигавични реакции във връзка с други нежелани симптоми, които включват задух, повишена температура, главоболие, стомашно-чревни симптоми, сънливост, общо неразположение, миалгия и грипоподобни симптоми.

- Стомашно-чревни реакции

Стомашно-чревните реакции, наблюдавани при здрави индивиди, включват гадене, повръщане, диария, коремна болка/колика, епигастрална болка/парене, запек и подуване на корема, като се наблюдават, както след интравенозно, така и след перорално приложение на месна.

- Ин виво ефект върху броя на лимфоцитите

При фармакокинетични проучвания със здрави доброволци, прилагането на единична доза месна обикновено се свързва с бързо (до 24 часа) и в някои случаи изразено понижаване на броя на лимфоцитите, което е обикновено обратимо до 1 седмица след приложението. данните от проучвания с многократно дозиране в продължение на няколко дни, са недостатъчни, за да се характеризират промените във времето на броя на лимфоцитите при такива обстоятелства.

- Ин виво ефект върху нивата на серумния фосфор

При фармакокинетични проучвания със здрави доброволци, прилагането на месна в един или няколко дни в някои случаи се свързва с умерено преходно повишение на концентрациите на серумния фосфор.

Тези феномени трябва да се имат предвид при интерпретация на лабораторни резултати.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на Изпълнителна Агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ 8, 1303 София, тел. 02/890-34-17, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщения за предозиране по невнимание и наблюденията за поносимост на високи дози със здрави доброволци показват, че при възрастни еднократни дози от приблизително 4 g до 7 g месна може да причинят симптоми като гадене, повръщане, коремна болка/колика, диария, главоболие, умора, болка в крайници и стави, обрив, зачервяване, хипотония, брадикардия, тахикардия, парестезия, висока температура и бронхоспазъм.

Изразено повишена честота на гадене, повръщане и диария са наблюдавани и при пациенти на оксазафосфорин, получаващи ≥ 80 mg месна на kg дневно, интравенозно, в сравнение с пациенти, получаващи ниски дози или лечение само с хидратация.

Не е известен специфичен антидот на активното вещество, месна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: V03AF 01

Механизъм на действие

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: $HS\text{-}CH_2\text{-}CH_2SO_3^-Na^+$

Фармакодинамични ефекти

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 й 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 простаранство 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-хидрокси-циклофосфамид, 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 резултират в регионална детоксикация на долните пикочни пътища.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

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 епителa 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.

Елиминиране

При дози 2-4 g/m^2, 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 клиърънс на месна е1,23 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 максмална 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 максмална дневна доза при хора на база

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

телесна повърхност. Смъртта се е предхождала от диария, тремор, конвулсии, диспея и цианоза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

1 ампула от 4 ml УРОМИТЕКСАН 100 mg/ml 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 pH-стойността и затова варира
[2)] вложена е като 10 н натриев хидроксид 2,0 - 14,0 x 10^{-3} ml
[3)] използва се вода за инжекции за доливане

6.2 Несъвместимости

In vitro месна е несъвместима с цисплатин, карбоплатин и азотен иприт.
Смесването на месна с епирубицин води до инактивиране на епирубицин и трябва да се избягва.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на УРОМИТЕКСАН 100 mg/ml 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 под 30°C!

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампула DIN B 5, безцветна, 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 разреди чрез прибяване 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% - разторът 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;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Декстроза 5% - разтворът е годен за употреба до 24 часа при стайна температура в PVC опаковка;
- Декстроза 2,5% и натриев хлорид 0,45% - развторът е годен за употреба до 24 часа при стайна температура в PVC опаковка.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД
ул. Атанас Дуков №29, ет.3,
1407 София, България
тел: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер 9700035

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

Дата на първо разрешаване: 31.01.1997
Дата на подновяване на разрешението за употреба: 22.04.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2019

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *