

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт*

Uromitexan® Tablets 400 mg

Уромитексан® таблетки 400 mg

Uromitexan® Tablets 600 mg

Уромитексан® таблетки 600 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към № 117667 / 117668 разрешение за употреба № 23.06.03	
670/10-06.03	<i>Менц</i>

*Mesna е детоксикиращ агент, който предотвратява хеморагичния цистит, индуциран от оксазафосфорините. В повечето страни, както и в настоящата КХП, търговското име на този лекарствен продукт е Uromitexan®. В Северна Америка търговското име е Mesnex®.

2. Качествен и количествен състав

1 таблетка филмирана Уромитексан® таблетки 400 mg съдържа 400 mg месна.

1 таблетка филмирана Уромитексан® таблетки 600 mg съдържа 600 mg месна.

3. Лекарствена форма

Таблетка филмирана

4. Клинични данни

4.1. Показания

Месна е показана като профилактиращ агент за намаляване честотата на хеморагичния цистит, индуциран от оксазафосфорините (ifosfamide, cyclophosphamide, trofosfamide). При лечение с ифосфамид, задължително се прилага месна. При лечение с оксазафосфорините циклофосфамид и трофосфамид в дози над 10 mg/kg и при всички високорискови пациенти, също трябва да се прилага месна. Главни рискови фактори са: предшествващо лъчелечение в областта на таза, предшествващ цистит, индуциран от лечение с ифосфамид, циклофосфамид или трофосфамид, анамнеза за заболявания на отделителната система.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Трябва да се приложи достатъчно месна, за да се предпази адекватно пациента от уротоксичните ефекти на оксазафосфорините.

Количеството отделена урина трябва да се поддържа на ниво 100 ml/час (както се изисква при лечение с оксазафосфорин), а урината се изследва за хематурия и протеинурия по време на цялото лечение. Продължителността на лечението с месна трябва да е равна на продължителността на лечението с оксазафосфорин плюс времето, необходимо за спадане на концентрация на метаболитите на оксазафосфорините в урината до нетоксични нива. Това обикновено се постига в рамките на 8-12 часа след спиране лечението с оксазафосфорин, но може да варира в зависимост от режима на дозиране на оксазафосфорин.

При деца

Все още не е напълно установена безопасността и ефективността на лечението с месна при деца.

При деца може да се наложи скъсяване на интервала между отделните приеми и/или да се увеличи броя им. Подобен режим протектира децата, които по принцип имат по-честа микция.

При възрастни



Все още не са проведени достатъчен брой проучвания с пациенти над 65 годишна възраст, за да се определи дали отговорът им към терапията се различава от този при млади пациенти. По принцип при пациенти в напреднала възраст трябва да се подхожда предпазливо. При тях по-често се наблюдават нарушения на чернодробната, бъбречната и сърдечната функция, придружаващи заболявания и приемане на други лекарства. Отношението месна/оксазафосфорин при всички случаи се запазва едно и също.

При високо-рискови пациенти

При пациенти с увреден уроепител от предшестващо лечение с оксазафосфорини или лъчелечение в областта на таза, или при пациенти с незадоволителна Уромитексан® - протекция в стандартна доза, напр. пациенти с анамнеза за заболявания на пикочните пътища, трябва да се прилага доза, съответстваща на 40% от оксазафосфориновата доза, в интервали по-къси от 4 часа и/или да се увеличи броя на отделните приеми.

При определяне дозата на месна количеството ѝ трябва да се закръгли надолу до съответния брой цели таблетки.

В сравнение с интравенозното приложение общата наличност на месна в урината след перорално приложение възлиза на около 50%; началото на екскрецията в урината се забавя до 2 часа и е по-продължителна, отколкото след интравенозно приложение.

При интермитентна терапия с оксазафосфорин

Перорално приложение на 40% от дозата на оксазафосфорин на килограм телесно тегло, съобразена с телесното тегло и закръглена надолу до съответното количество цели таблетки.

Уромитексан® се прилага перорално 2 часа преди и на 2-ри и 6-ти час след приложението на оксазафосфорин.

Ако Уромитексан® трябва да се приложи венозно, то пероралното приложение 2 часа преди приложението на оксазафосфорин се замества с интравенозна апликация на 20 % от количеството приложен оксазафосфорин, в "нулевия" час спрямо дозировката на оксазафосфорин.

	- 2 час	0 час	+ 2 час	+ 6 час
Cyclophosphamide / ifosfamide	-	1 g интравенозно	-	-
Uromitexan®	400 mg перорално	-	400 mg перорално	400 mg перорално
	-	200 mg интравенозно	400 mg перорално	400 mg перорално

При приложение на ифосфамид в 24-часова инфузия

Месна се приема перорално, след като комбинираната инфузия на ифосфамид и месна е приключила. Следват приеми на втория и шестия час след края на инфузията. Общата доза възлиза на 40% (т/т) от дозата на ифосфамид, закръглени надолу до съответния брой цели таблетки.



	0 час	0 – 24-я час	24-я час	26-я час	30-я час
Ifosfamide	-	5 g/m ² инфузия	-	-	-
Uromitexan®	1 g/m ² интравенозно	5 g/m ² инфузия	2 g/m ² перорално	2 g/m ² перорално	2 g/m ² перорално

При приложение на ифосфамид под формата на продължителна непрекъсната инфузия

Месна се приема перорално, след като комбинираната инфузия ифосфамид и месна е приключила. Следват приеми на втория и шестия час след края на инфузията. Общата перорална доза месна възлиза на 40% (т/т) от дозата на ифосфамид, приложен през последните 24 часа, закръглена надолу до съответния брой цели таблетки.

	1-ви ден		2-ри ден	3-ти ден		4-ти ден	
	0 час	0-24 час	0-24 час	0-24 час	24 час	2 час	6 час
Ifosfamide	-	2 g/m ² инфузия	2 g/m ² инфузия	2 g/m ² инфузия	-	-	-
Uromitexan®	0-4 g/m ² интравенозно	2 g/m ² инфузия	2 g/m ² инфузия	2 g/m ² инфузия	0.8 g/m ² перорално	0.8 g/m ² перорално	0.8 g/m ² перорално

4.3. Противопоказания

Месна е противопоказана при пациенти с данни за свръхчувствителност към месна, някое от помощните вещества на лекарствения продукт или други тиол-съдържащи съединения.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Има данни за реакции на свръхчувствителност (хиперергични реакции) след приложение на Уромитексан®. При пациенти с автоимунни заболявания, третирани с циклофосфамид и месна, се наблюдават по-често реакции на свръхчувствителност: различни по тежест реакции от страна на кожата и лигавиците (обрив, сърбеж, зачервяване, везикули, синдром на Лайл, синдром на Стивън – Джонсън), локален тъканен оток (уртикариален едем), конюнктивит, рядко артериална хипотония, придружена от циркулаторен колапс, повишена сърдечна честота над 100/min (тахикардия), както и повишена дихателна честота (тахипнея), дължащи се на остра реакция на свръхчувствителност (анафилактична реакция), артериална хипертония, елевация на ST – сегмента на ЕКГ, миалгия, както и преходно повишение на някои чернодробни ензими (напр. трансаминази). Поради това протекцията на пикочните пътища с месна при пациенти с автоимунни заболявания трябва да се предприема само след внимателна преценка на съотношението полза/риск и под редовен лекарски контрол.

Уромитексан® е предназначен за намаляване риска от появата на оксазафосфорин-индуциран цистит. Той не предпазва и не намалява другите нежелани лекарствени реакции и токсичността на оксазафосфориновата терапия.



Месна не предотвратяването появата на хеморагичния цистит при всички пациенти. Поради това всеки ден, преди започване на оксазафосфориновата терапия, трябва да се изследва сутрешна порция урина за хематурия. При поява на хематурия, въпреки приложението на оксазафосфорини и месна по определената терапевтична схема, в зависимост от тежестта на хематурията трябва да се намали дозировката или да се преустанови лечението с оксазафосфорини.

При определени състояния - повръщане, коремна операция - месна не се прилага перорално, а интравенозно. Това може да се наложи и при пациенти, подложени на тотална радиотерапия в комбинация с високи дози циклофосфамид.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Уромитексан® не повлиява системните въздействия на оксазафосфорините. Клинични изпитвания показват, че предозиране с Уромитексан® не намалява острата токсичност, подострата токсичност, левкоцитната активност и имunosупресивната ефективност на оксазафосфорините. Опити върху животни с различни тумори също показват, че Уромитексан® не влияе върху антинеопластичната активност на ифосфамид и циклофосфамид.

Лечението с месна може да доведе до фалшиво позитивиране на реакцията за кетотела в урината с тест-ленти (напр. тест на Ротера, N – Multistix reagent strip test) и до фалшиво положителна или фалшиво отрицателна реакция за еритроцити в урината с тест-ленти. Цветната реакция за кетотела е по-скоро червеникаво-пурпурна отколкото пурпурна, по-нестабилна и изчезва веднага след прибавянето на ледена оцетна киселина. За точното определяне наличието на еритроцити в урината се препоръчва микроскопското ѝ изследване.

Месна също така не променя антинеопластичната ефективност на други цитостатици (напр. доксорубин, BCNU, метотрексат, винкристин) и терапевтичната ефективност на други лекарства като например дигиталисови гликозиди.

Храната не влияе върху резорбцията и елиминирането чрез урината на месна.

4.6. Бременност и кърмене

Тъй като месна се използва като детоксикиращ агент при цитостатичната терапия с оксазафосфорини, приложението ѝ при бременност и кърмене трябва да се подчинява на на скващанията за този тип терапия.

Бременност:

Липсват достатъчно и добре-контролирани проучвания при бременни жени. Няма данни за ембриотоксични и тератогенни ефекти на месна при опити с животни. Но тъй като изпитванията върху животни не винаги са показателни за съответния отговор при човека, при бременност това лекарство трябва да се използва само когато това наистина е наложително.

Лактация:

Не е изяснено дали месна или димесна се екскретират в майчиното мляко. Много от лекарствените продукти се екскретират в кърмата и има риск за възникване на нежелани лекарствени реакции у кърмачето. Ето защо при кърмещи жени трябва да се вземе адекватно решение за преустановяване или на кърменето, или на терапията, като се има предвид необходимостта от приложението на това лечение за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Месна придружава лечението с оксазафосфорини или комбинирана химиотерапия, съдържаща оксазафосфорини. Поради това е трудно да се диференцира дали определена нежелана лекарствена реакция се дължи на месна или на придружаващата цитотоксична терапия.

- Не е приемливо схващането, че някои често срещани нежелани лекарствени реакции в клиничните проучвания (напр. левкопения, гранулоцитопения, анемия, алоpecia и пневмония) се дължат на интравенозното или перорално приложение на месна. По-приемливо е те да бъдат отдадени на придружаващата цитостатична терапия.
- Други често срещани се нежелани лекарствени реакции (при клинични изпитвания или чрез спонтанни съобщения), могат да бъдат разглеждани като възникнали при интравенозно или перорално приложение на месна. Такива са гадене, повръщане, флатуленция, диария, констипация, колики (коремни болки), анорексия, грипоподобни симптоми, температура, втрисане, горещи вълни, кашлица, фарингит, световъртеж, сънливост, главоболие, болки в гърба, артралгии.
- Има данни за изолирани случаи на реакции на свръхчувствителност от страна на различни органи (хиперергични реакции). Пример за това са тромбоцитопения, различни по степен и тежест реакции от страна на кожата и лигавиците (обрив, сърбеж, зачервяване, везикули, синдром на Лайл, синдром на Стивън – Джонсън), локален тъканен оток (уртикариален едем), конюнктивит, рядко артериална хипотония и циркулаторен колапс, повишена сърдечна честота до 100/min (тахикардия), както и повишена дихателна честота (тахипнея) обусловени от остри реакции на свръхчувствителност (анафилактични реакции), артериална хипертония, елевация на ST – сегмента на ЕКГ, миалгия, преходно повишение на някои чернодробни ензими (напр. трансаминази).
- При здрави доброволци, при приложение на единична доза от 60-70 mg/kg i.v. дневно, са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции: гадене, повръщане, колики, диария, главоболие, отпадналост, болки в крайниците и ставите, липса на енергия (изтощение, слабост), депресии, раздразнителност, обриви, артериална хипотония и тахикардия.
- При клинични проучвания с пациенти над 65 годишна възраст, не са наблюдавани специфични нежелани лекарствени реакции, характерни за тази възрастова група.

4.9. Предозиране

Не е известен специфичен антидот за месна. Поради риска от анафилактична реакция, както е описано в т. 4.3. и т. 4.8., винаги трябва да има готовност за пълна реанимация.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства.

Месна представлява детоксикиращ агент, който осигурява надеждна протекция на пикочните пътища от нежеланите ефекти на оксазафосфориновата терапия. Лекарственото вещество месна е синтетично сулфхидрилно вещество, натриев-2-меркаптоетан сулфонат, с молекулна формула $C_2H_5NaO_3S_2$ и молекулна маса 164.18. Има следната структурната формула:





Обширни и задълбочени фармакологични и токсикологични проучвания показаха, че месна няма собствена фармакодинамика и е с ниска токсичност. Фармакологичната и токсикологичната инертност на месна, приложена системно, и отличният ѝ детоксикиращ ефект в еферентните пикочни пътища тракт и пикочния мехур се дължат на фармакокинетичните ѝ свойства.

Месна е аналог на физиологичната цистеин-цистинова система и бързо се оксидира до главния си метаболит, месна дисулфид (димесна). Месна дисулфид остава в интраваскуларното пространство и бързо се елиминира от бъбреците.

В бъбреците, месна дисулфид се редуцира до свободното тиолово съединение, месна, което химически реагира с токсичните метаболити на оксазафосфорините (акролеин и 4-хидрокси-ифосфамид или съответно 4-хидрокси-циклофосфамид). Резултатът е детоксикация на тези метаболити. Първата стъпка от детоксикацията е свързването на месна към 4-хидрокси метаболитите, като се образува нетоксичния за пикочните пътища 4-сулфоетилтио-метаболит. Месна се свързва и за двойната връзка на акролеин и към други уротоксични метаболити.

В множество проучвания с човешки хетероприсадки или туморни модели при гризачи, при интравенозно или интраплеврално приложение, месна в комбинация с ифосфамид (в дозово отношение до 20 пъти повече при единично или многократно приложение) не повлиява антитуморната активност

5.2. Фармакокинетични свойства

Месна лесно и бързо се трансформира чрез автоокисление до единствения си метаболит - месна дисулфид (димесна). Димесна остава в интраваскуларното пространство и бързо се транспортира до бъбреците. В епитела на бъбречните тубули димесна се редуцира до свободно тиол-съдържащо съединение, което реагира химически в урината с токсичните метаболити на оксазафосфорините.

След перорално приложение резорбцията се осъществява в тънките черва. Свободните тиолови съединения достигат средна максимална концентрация в урината между 2-4 час след приема. Около $25 \pm 10\%$ от приложената доза се появява през първите 4 часа като свободна месна в урината.

При дози $2-4 \text{ g/m}^2$, терминалното полувреме на елиминация на ифосфамид е около 4-8 часа. Ето защо, за да се поддържат оптимални нива месна в пикочния мехур по време на елиминацията на токсичните метаболити на оксазафосфорините, се налага няколкократно приложение на месна.

I.V.-I.V.-I.V. режим:

След интравенозното приложение на доза от 800 mg, времето на полуживот на месна и димесна в кръвта са съответно 0.36 часа и 1.17 часа. За 24 часа след приложението, в урината се елиминират като месна и димесна съответно 32 % и 33 % от приложените дози. По-голямата част от резорбираната доза се елиминира за 4 часа. Плазменият клирънс на месна е 1.23 l/час/kg .

I.V.-P.O.-P.O. режим:

След интравенозно, последвано от перорално приложение на месна, полуживотът на месна е между 1,2 до 8,3 часа. Бионаличността на месна в урината след перорално приложение е 45-79 % в сравнение с интравенозно приложение. Храната не повлиява бионаличността в урината след перорално приложение. Около 18-26 % от комбинираното перорално и интравенозно приложение на месна се появява като свободна месна в



урината. В сравнение с интравенозното приложение на месна, комбинираният интравенозен и перорален режим на приложение увеличава системната наличност (150 %) и осигурява по-продължителна екскреция на месна в урината за повече от 24 часа. Около 5 % от приложената доза месна се екскретират за период 12-24 часа, в сравнение с нищожни количества при пациенти на интравенозна терапия. Частта от приложената доза месна, екскретирана в урината е независима от дозата. Свързването на месна с протеините е умерено (69-75%).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Месна представлява фармакологично и физиологично високоинертно съединение, нетоксично вещество, което бързо се екскретира чрез бъбреците и не се разпределя в тъканите. Детоксикаращото му действие се ограничава в пикочните пътища, като месна не повлиява системните нежелани ефекти и антитуморната активност на оксазафосфорините. Опитите с животни не дават данни за мутагенни, карциногенни, ембриотоксични или тератогенни свойства на месна.

Репродуктивните проучвания са проведени при плъхове и зайци. Перорално са приложени дози 1000 mg/kg при зайци и 2000 mg/kg при плъхове (около 10 пъти максималната препоръчителна обща дневна доза при I.V.-P.O.-P.O. режим на приложение, като дозата се изчислява на телесна повърхност. При проучванията не са установени фетотоксични свойства на месна.

Перорални доза 6.1 g/kg при мишки 4.3 g/kg при плъхове се оказват летални. Тези дози възлизат на около 15 и 22 пъти над максималната препоръчителна доза при човека, изчислена на телесна повърхност. Смъртта се предхожда от диария, тремор, цонвулсии, диспнев и цианоза.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Списък на помощните вещества	Uromitexan® Tablets 400 mg	Uromitexan® Tablets 600 mg
Lactose monohydrate	59,27 mg	88,905 mg
Microcrystalline cellulose	38,67 mg	58,005 mg
Dibasic calcium phosphate dihydrate	32,13 mg	48,195 mg
Corn starch	23,33 mg	34,995 mg
Povidone K25	16,00 mg	24,000 mg
Magnesium stearate	5,60 mg	8,400 mg
<u>Филмово покритие (Pharma coat)</u>		
Hydroxypropylmethylcellulose	8,571 mg	11,428 mg
Polyethylene glycol 6000	3,571 mg	4,761 mg
Titanium dioxide E 171	2,786 mg	3,715 mg
Simethicone	0,072 mg	0,096 mg



Baxter Oncology

6.2. Физико-химични несъвместимости

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

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Не са необходими специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Картонена кутия.

Блистер с покривно фолио Aluminium 20 µm, фолио за основа polyamide 25 µm, Aluminium 40 µm, PVC 60 µm. Един блистер съдържа 10 таблетки.

Големина на опаковката: 10 таблетки; 20 таблетки, 50 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Не са необходими специални указания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Baxter Oncology GmbH

Daimlerstasse 40

D-60314 Frankfurt

8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

Уромитексан® таблетки 400 mg - 970 0596/22.12.1997

Уромитексан® таблетки 600 mg - 970 0595/22.12.1997

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

22.12.1997

10. Дата на последна актуализация на текста

Март, 2003

