

## 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

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.

Není-li předepsáno jinak, aplikuje se přípravek Uromitexan 400 mg 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 Uromitexanu	480mg/m <sup>2</sup> těl. povrchu	480mg/m <sup>2</sup> těl. povrchu	480mg/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 ifosfamidu 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 ifosfamidu a pokračovat v uroprotekcí ještě dalších 6 až 12 hodin po ukončení infuze ifosfamidu.

Příklad podání přípravku Uromitexan při 24-hodinové infuzi ifosfamidu:

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

*Zvláštní doporučení pro dávkování:*

#### Děti

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 15ti minutové infuze.

#### Starší pacienti

Klinické studie s mesnou nezahrnovaly dostatečný počet subjektů starších 65 let, aby bylo možno zjistit, zda reagují odlišně od mladších subjektů. 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 pacienti

Pacienti s poškozením urothelu po předchozí léčbě oxazafosforiny nebo ozáření 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.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Uromitexan 400 mg je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí na mesnu, kteroukoli pomocnou látku nebo jiné thiolové sloučeniny.

Použití během těhotenství a kojení viz bod 4.6.

### **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.

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.

Přípravek Uromitexan 400 mg byl vyvinut jako látka ke snížení rizika hemoragické cystitidy indukované oxazafosforiny. Nechrání před dalšími nežádoucími reakcemi a toxickými projevy spojenými s léčbou oxazafosforiny.

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. 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.

#### **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 Uromitexanem 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. Rothers, N-Multistix) a falešou 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 Těhotenství a kojení**

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 ebytotoxické 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**

Nejsou známy.

#### **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 nauzea, zvracení, flatulence, průjem, zácpa, kolika (bolest přicha), nechutenství, příznaky podobné chřipce, horečka, zimnice, zrudnutí, kašel, faryngitida, 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 Uromitexanem a byly pozorovány jako nežádoucí účinky současně podávaných cytotoxických látek.

Nežádoucí účinky: incidence

Primární TOS	Velmi časté > 1/10	Časté > 1/100 - < 1/10	Méně časté > 1/1 000 - < 1/100	Vzácné > 1/10 000 - < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000, včetně izolovaných zpráv
<i>Infekce a infestace</i>		Faryngitida			
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>					Trombocytopenie (hypersenzitivita)
<i>Poruchy imunitního systému</i>					Hypersenzitivní reakce Anafylaktoidní reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Anorexie			
<i>Poruchy nervového systému</i>		Závrať Somnolence Bolest hlavy			
<i>Poruchy oka</i>					Zánět spojivek
<i>Srdceční poruchy</i>					Elevace ST-segmentu Tachykardie
<i>Cévní poruchy</i>		Zrudnutí			Oběhové reakce Hypotenze Hypertenze
<i>Respirační poruchy</i>		Kašel			Tachypnoe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Nauzea Zvracení Průjem Zácpa Kolika Bolest břicha Flatulence			
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					Kožní a slizniční reakce: Vyrážka Svědění Zarudnutí Vesikulace Lyellův syndrom Stevens-Johnsonův syndrom Kopřivkový edém Místní otok tkáně
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Arthralgie Bolesti zad		Křeče	Myalgie Bolest končetin a kloubů
<i>Celkové poruchy reakce v místě aplikace</i>		Horečka Zimnice Příznaky podobné chřipce		Reakce v místě vpichu	Slabost Slizniční reakce Nedostatek energie Vyčerpání
<i>Vícenásobná vyšetření</i>					Snížení počtu trombocytů Zrychlení dechové frekvence Vzestup některých jaterních testů Vzestup transamináz

- 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.

#### 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 60-70 mg/kg denně: nauzea, zvracení, průjem, bolest hlavy, únava, bolest končetin a kloubů, vyčerpání a tělesná slabost, deprese, iritabilita, vyrážka, hypotenze a tachykardie.

### 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-merkaptoethansulfonát 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 detoxifikující 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 dvojvazbu akroleinu a na další urotoxické metabolity.

V četných studiích lidského xenografu 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 he 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.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Přípravek Uromitexan 400 mg nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.  
Doba použitelnosti: 5 let.

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

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

### **6.5 Druh obalu a velikost 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**

Nejsou zapotřebí.

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

Baxter Oncology GmbH., Kantstrasse 2, Halle/Westphalia, Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

19/1250/93-C

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

8.12.1993 / 7.4. 2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

7.4. 2010