

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

UROMITEXAN 100 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 100 mg mesne.

1 ampula s 4 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 400 mg mesne.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ampula s 4 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži približno 59 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

UROMITEXAN se primjenjuje kao profilaktičko sredstvo za smanjenje pojave hemoragijskog cistitisa izazvanog djelovanjem oksazafosforina (ifosfamid, ciklofosfamid, trofosfamid). UROMITEXAN bi trebalo uvijek davati s ifosfamidom i onda kad se primjenjuje ciklofosfamid ili trofosfamid u dozama preko 10 mg/kg oksazafosforina te kod svih bolesnika rizičnih skupina. Osnovni čimbenici rizika su: prethodno zračenje zdjelice, cistitis izazvan prethodnim liječenjem ifosfamidom, ciklofosfamidom ili trofosfamidom ili poremećaji mokraćnog sustava u povijesti bolesti.

4.2. Doziranje i način primjene

Potrebno je davati dovoljnu količinu lijeka UROMITEXAN kao odgovarajuću zaštitu bolesnika od urotoksičnih učinaka oksazafosforina.

Izlučivanje mokraće potrebno je održavati na količini od 100 ml/sat (to je potrebno kod liječenja oksazafosforinom) i nužno je pratiti mokraću tijekom liječenja zbog moguće pojave hematurije i proteinurije. UROMITEXAN je potrebno davati dok traje liječenje oksazafosforinom, a zatim nastaviti primjenu dok se koncentracija metabolita oksazafosforina u mokraći ne snizi na netoksične razine. Netoksične razine metabolita oksazafosforina nastaju nakon 8 do 12 sati po završetku liječenja oksazafosforinom, ali to može varirati ovisno o rasporedu liječenja oksazafosforinom.

Ako nije drugačije propisano, UROMITEXAN se odraslima primjenjuje intravenski u dozi koja iznosi 20% doze oksazafosforina u vremenu 0 (vrijeme početka davanja oksazafosforina) i nakon toga za 4 i 8 sati.

Primjer primjene lijeka UROMITEXAN s infuzijom oksazafosforina:

Vrijeme/sati	0 (8:00)	4 (12:00)	8 (16:00)
doza oksazafosforina	2,4 g/m ² tjelesne površine	-	-
doza lijeka UROMITEXAN	480 mg/m ² tjelesne površine	480 mg/m ² tjelesne površine	480 mg/m ² tjelesne površine

Kod liječenja s vrlo visokom dozom oksazafosforina (na primjer prije transplantacije koštane srži), ukupna doza lijeka UROMITEXAN se može povećati do između 120 i 160% doze oksazafosforina. Preporučuje se nakon početnog davanja lijeka UROMITEXAN u dozi koja iznosi 20% ukupne doze oksazafosforina u vremenu 0, preostalu izračunatu dozu davati kontinuiranom intravenskom infuzijom tijekom 24 sata. Također je moguća povremena uporaba bolus injekcije; za odrasle 3 x 40% (u vremenima 0, 4, 8 sati) ili 4 x 40% (u vremenima 0, 3, 6, 9 sati) doze oksazafosforina. Umjesto bolus injekcije moguće su kraće infuzije od 15 minuta.

Kod kontinuirane infuzije ifosfamida pokazalo se korisnim davanje lijeka UROMITEXAN u vremenu 0 u dozi od 20% doze citostatika u obliku bolus injekcije, nakon čega slijedi infuzija do 100% doze ifosfamida. Nakon prestanka primjene infuzije ifosfamida potrebna je urozaštitna primjena još daljnjih 6 do 12 sati.

Primjer primjene lijeka UROMITEXAN s 24-satnom infuzijom ifosfamida:

Vrijeme/sati	0	24	30	36
doza ifosfamida	5 g/m ² tjelesne površine			
UROMITEXAN (bolus doza)	1 g/m ² tjelesne površine			
UROMITEXAN (infuzija)	do 5 g/m ² tjelesne površine uz infuziju ifosfamida	do 2,5 g/m ² tjelesne površine		

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i učinkovitost mesne kod djece nije ustanovljena.

Kod djece može biti potrebno skratiti interval između doza i/ili povećati broj individualnih doza zbog toga što djeca općenito učestalije mokre. Kliničko iskustvo je pokazalo da je korisno u individualnim slučajevima primijeniti UROMITEXAN u kraćim vremenskim razmacima (na primjer svaka tri sata gdje ukupna doza lijeka UROMITEXAN iznosi 60% doze oksazafosforina). Kod liječenja s vrlo visokom dozom oksazafosforina (na primjer prije transplantacije koštane srži), bolus injekcije je potrebno uvijek primjenjivati u kraćim vremenskim razmacima (na primjer po 20% u vremenima 0, 1, 3, 6, 9, 12 sati). Umjesto bolus injekcije moguće su kraće infuzije od 15 minuta.

Starije osobe

Klinička ispitivanja lijeka UROMITEXAN nisu uključila dovoljan broj ispitanika starosti od 65 godine i više kako bi se odredilo reagiraju li oni drugačije od mlađih osoba. Općenito je nužan oprez kod izbora doze za starije bolesnike, zbog veće učestalosti smanjenja hepaticke, bubrežne ili srčane funkcije, usporednih bolesti ili liječenja drugim lijekom. Unatoč tome omjer lijeka UROMITEXAN i oksazafosforina trebao bi ostati nepromijenjen.

Bolesnici visokog rizika

Bolesnicima s oštećenim urotelijem zbog prethodnih liječenja oksazafosforinima ili zračenjem zdjelice ili onima koji nisu odgovarajuće zaštićeni standardnom dozom lijeka UROMITEXAN (na primjer, bolesnici s poviješću bolesti mokraćnog sustava), potrebno je dati UROMITEXAN u dozi koja iznosi 40% doze oksazafosforina u razmacima kraćim od 4 sata i/ili povećati broj doza.

4.3. Kontraindikacije

UROMITEXAN je kontraindiciran kod bolesnika s poznatom preosjetljivošću na mesnu, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili druge spojeve koji sadrže tiolsku skupinu.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

UPOZORENJA

Preosjetljivost

Pokazalo se da se kod bolesnika s autoimunim bolestima koji su bili liječeni ciklofosamidom i lijekom UROMITEXAN, češće javljaju reakcije preosjetljivosti: reakcije kože i sluznice različitog

opsega i težine (osip, svrbež, crvenilo, mjehurići, Lyellov sindrom, Stevens-Johnsonov sindrom), lokalno oticanje tkiva (urtikarijski edem), konjunktivitis, rijetki slučajevi hipotenzije povezani s cirkulacijskim reakcijama i povećan broj srčanih otkucaja iznad 100/min (tahikardija), kao i ubrzano disanje (tahipneja) zbog jakih akutnih reakcija preosjetljivosti (anafilaktičke reakcije), hipertenzija, podizanje segmenta ST, mialgija, također i prolazno povišenje kod određenih testova funkcije jetre (na primjer transaminaze). Zbog toga je zaštitu mokraćnog sustava mesnom potrebno poduzeti kod bolesnika s autoimunim bolestima samo nakon procjene odnosa koristi i rizika i pod liječničkim nadzorom.

Reakcije preosjetljivosti na mesnu zabilježene su nakon davanja mesne kao uroprotektanta. One uključuju simptome kože i potkožnog tkiva (vidjeti dio 4.8.).

Osim toga, zabilježeni su slučajevi ozbiljnih buloznih i ulceroznih reakcija kože i sluznice. Neke se reakcije smatraju konzistentne sa Stevens-Johnsonovim sindromom, toksičnom epidermalnom nekrolizom ili *erythema exudativum multiforme*.

U nekim slučajevima, kožne reakcije bile su popraćene s jednim ili više od sljedećih simptoma:

- vrućica,
- kardiovaskularni simptomi (hipotenzija, u nekim slučajevima zabilježena kao refrakcija tekućine, tahikardija, EKG znaci konzistentni s perikarditisom; vidjeti dio 4.8.),
- znaci konzistentni s akutnim oštećenjem bubrega,
- plućni simptomi (hipoksija, respiratorni distress, bronhospazam, tahipneja, kašalj, krvavi iskašljaj, vidjeti dio 4.8.),
- hematološki poremećaji (laboratorijski znaci proširene intravaskularne koagulacije, leukopenija, eozinofilija, limfopenija, trombocitopenija, pancitopenija; vidjeti dio 4.8.),
- porast jetrenih enzima,
- mučnina, povraćanje,
- bol u ekstremitetima, artralgija, mialgija, slabost,
- stomatitis i
- konjunktivitis.

Neke se reakcije manifestiraju kao anafilaksija.

Zabilježena je i vrućica popraćena na primjer hipotenzijom, no bez kožnih manifestacija.

Teške, kao i manje teške reakcije zabilježene su prilikom korištenja mesne u režimima u liječenju teških sustavnih autoimunih poremećaja i malignih oboljenja.

U većini slučajeva, do reakcija je došlo tijekom ili nakon prvog tretmana ili nakon nekoliko tjedana izloženosti mesni. U ostalim slučajevima, prva reakcija je uočena tek nakon nekoliko mjeseci izloženosti.

U mnogim slučajevima, simptomi su se pojavili na dan izlaganja, s tendencijom prema kraćim razmacima nakon naknadne izloženosti.

U nekih bolesnika, pojava i/ili težina reakcije ovisila je o primijenjenoj dozi.

Ponavljanje reakcija, u nekim slučajevima s povećanom ozbiljnošću, zabilježeno je pri ponovnom izlaganju. Ipak, u nekim slučajevima reakcija se nije ponovno javila pri ponovnom izlaganju.

Neki su bolesnici s poviješću reakcija pokazali pozitivne rezultate ispitivanja kože odgođenog tipa. Ipak, negativna odgođena reakcija ne isključuje preosjetljivost na mesnu. Do pozitivnih reakcija kože neposrednog tipa došlo je u bolesnika neovisno o prethodnom izlaganju mesni ili povijesti reakcija preosjetljivosti, a mogu biti povezane s koncentracijom otopine mesne koja se koristila za ispitivanje.

Liječnici moraju biti svjesni:

- potencijala za takve reakcije te da se reakcije mogu pogoršati s ponovnim izlaganjem i da u

- nekim slučajevima mogu biti opasne po život,
- da su reakcije preosjetljivosti na mesnu tumačene kao da nalikuju kliničkoj slici sepse, a u bolesnika s autoimunim poremećajima, nalikuju pogoršanju osnovne bolesti.

Tiolski spojevi:

Mesna je tiolski spoj, tj., sulfhidril (SH) skupina koja sadrži organski spoj. Tiolski spojevi pokazuju neke sličnosti u svom profilu nuspojava, uključujući i potencijal uzrokovanja ozbiljnih kožnih reakcija. Primjeri lijekova koji su tiolski spojevi uključuju amifostin, penicilamin i kaptopril.

Nije jasno imaju li bolesnici, koji su doživjeli neželjenu reakciju na ovakav lijek, povećani rizik od bilo kakvih reakcija ili sličnih reakcija na neki drugi tiolski spoj. Međutim, kada se razmatra daljnja uporaba drugog tiolskog spoja u takvih bolesnika, potrebno je uzeti u obzir mogućnost povećanog rizika.

MJERE OPREZA

Mesna ne sprječava hemoragijski cistitis kod svih bolesnika. Bolesnike je potrebno primjereno promatrati.

Potrebno je održavati dovoljnu količinu izlučivanja mokraće, sukladno zahtjevima liječenja oksazafosforinom.

Sadržaj natrija

Otopina mesne za injekciju sadrži oko 59 mg natrija na 400 mg mesne.

Utjecaj na laboratorijske testove

Liječenje mesnom može uzrokovati lažno pozitivne reakcije u ispitivanjima mokraće na bazi natrijevog nitroprusida (uključujući ispitivanja test trakama) za određivanje ketonskih tijela. Dodavanje ledene acetatne kiseline se može koristiti za razlikovanje lažno pozitivnog rezultata (purpurno crvena boja koja blijedi) i stvarno pozitivnog rezultata (crveno ljubičasta boja koja se pojačava).

Liječenje mesnom može uzrokovati lažno pozitivne reakcije u ispitivanjima mokraće za određivanje askorbatne kiseline koja se temelje na Tillmanovom reagensu.

U farmakokinetičkim ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima, vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK) u serumu bile su niže u uzorcima uzetim 24 sata nakon doziranja mesne nego u uzorcima uzetim prije doziranja. Iako su dostupni podaci nedovoljni za utvrđivanje uzroka ove pojave, može se smatrati da postoji značajna interferencija s testovima za određivanje CPK enzima koji sadrže tiole (na primjer N-acetilcistein).

Također vidjeti dio 4.8. za informacije o abnormalnostima laboratorijskih testova uočenih u farmakokinetičkim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost mesne u pedijatrijskih bolesnika (<16 godina) nije utvrđena u kliničkim ispitivanjima koje je proveo Baxter. Međutim, uporaba mesne u pedijatrijskih bolesnika navodi se u medicinskoj literaturi.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

UROMITEXAN ne djeluje na sistavne učinke oksazafosforina. Klinička ispitivanja su pokazala da predoziranje lijekom UROMITEXAN ne smanjuje akutnu toksičnost, subakutnu toksičnost, aktivnost leukocita i imunosupresivno djelovanje oksazafosforina. Ispitivanja na životinjama o djelovanju ifosfamida i ciklofosfamida na razne tumore također su pokazala da UROMITEXAN ne interferira s njihovom protutumorskom aktivnošću.

UROMITEXAN također nema učinak na protutumorsko djelovanje drugih citostatika (na primjer, doksorubicin, BCNU, metotreksat, vinkristin) niti na terapijsko djelovanje drugih lijekova kao što su glikozidi digitalisa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema odgovarajućih podataka o uporabi mesne kod trudnica ili dojilja. Liječnici moraju pažljivo razmotriti propisivanje mesne svakoj pojedinoj ženi uzimajući u obzir potencijalne rizike i korist liječenja za ženu.

Trudnoća i dojenje su kontraindikacije za liječenje citostaticima, te stoga nije vjerojatno da će se mesna primjenjivati u tom slučaju.

Ako neka bolesnica bude podvrgnuta liječenju oksazafosforinom tijekom trudnoće, potrebno je primijeniti mesnu kod te bolesnice.

Majke ne smiju dojiti dok se liječe tim lijekovima.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala embriotoksične ili teratogene učinke mesne.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnici koji su podvrgnuti liječenju mesnom mogu osjetiti nuspojave (uključujući na primjer sinkopu, ošamućenost, letargiju/omamljenost, omaglicu i zamagljeni vid), što bi moglo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Odluku o upravljanju vozilima ili strojevima potrebno je donijeti na individualnoj razini.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave (>10%) povezane s uporabom mesne su: glavobolja, reakcije na mjestu infuzije, bol u abdomenu/kolike, ošamućenost, letargija/omamljenost, pireksija, osip, proljev, mučnina, crvenilo uz osjećaj vrućine i reakcije nalik gripi.

Najteže nuspojave povezane s uporabom mesne su: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, anafilaksija i medikamentozni osip s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS).

Budući da se mesna uzima u kombinaciji s oksazafosforinima ili s kombiniranom kemoterapijom koja sadrži oksazafosforin, često je teško razlikovati nuspojave uzrokovane mesnom od onih uzrokovanih primjenom citostatika.

Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećim pravilima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
INFEKCIJE I INFESTACIJE	faringitis	vrlo rijetko
POREMEĆAJI KRV I LIMFNOG SUSTAVA	limfadenopatija	često
	trombocitopenija	često
	pancitopenija	nepoznato
	leukopenija	nepoznato
	limfopenija	nepoznato
	eozinofilija	nepoznato
POREMEĆAJI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA	anafilaksija	vrlo često
	preosjetljivost	nepoznato
POREMEĆAJI METABOLIZMA I PREHRANE	smanjeni apetit	često
	dehidracija	često
PSIHIJATRIJSKI	nesanica	često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
POREMEĆAJI	noćne more	često
POREMEĆAJI ŽIVČANOG SUSTAVA	glavobolja	vrlo često
	ošamućenost	vrlo često
	letargija/omamljenost	vrlo često
	omaglica	često
	parestezija	često
	hiperestezija	često
	sinkopa	često
	hipoestezija	često
	poremećaj koncentracije	često
	konvulzije	nepoznato
POREMEĆAJI OKA	konjunktivitis	često
	fotofobija	često
	zamaqljen vid	često
	periorbitalni edem	nepoznato
SRČANI POREMEĆAJI	palpitacije	često
	povišenje ST segmenta	vrlo rijetko
	tahikardija	vrlo rijetko
	abnormalni elektrokardiogram	nepoznato
KRVOŽILNI POREMEĆAJI	crvenilo uz osjećaj vrućine	vrlo često
	hipotenzija	vrlo rijetko
	hipertenzija	vrlo rijetko
POREMEĆAJI DIŠNOG SUSTAVA, PRSIŠTA I SREDOPRSJA	začepqljen nos	često
	kašalj	često
	pleuritična bol	često
	suha usta	često
	bronhospazam	često
	dispneja	često
	nelagoda u grkljanu	često
	epistaksa	često
	respiratorni distres	nepoznato
	hipoksija	nepoznato
	smanjena zasićenost kisikom	nepoznato
	tahipneja	nepoznato
	hemoptiza	nepoznato
	POREMEĆAJI PROBAVNOG SUSTAVA	bol u abdomenu/kolike
mučnina		vrlo često
proljevl		vrlo često
iritacija sluznice ¹		često
nadutost		često
povraćanje		često
žareća bol (ispod prsnog koša / epigastrična)		često
konstipacija		često
krvarenje desni		često
stomatitis		nepoznato
loš okus		nepoznato
POREMEĆAJI JETRE I ŽUČI		povećane transaminaze
	hepatitis	nepoznato
	povišena gama-glutamil transferaza	nepoznato
	povišena krvna alkalna fosfataza	nepoznato
POREMEĆAJI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA	svrbež	često
	hiperhidroza	često
	osip ²	vrlo rijetko
	crvenilo	vrlo rijetko
	mjhurići	vrlo rijetko
	Lyellov sindrom	vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	vrlo rijetko
	urtikarijski edem	vrlo rijetko
	lokalno oticanje tkiva	vrlo rijetko

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
	eritema multiforme	nepoznato
	medikamentozni osip*	nepoznato
	čirevi i/ili mjehurići**	nepoznato
	angioedem	nepoznato
	fotodistribuirani osip	nepoznato
	urtikarija	nepoznato
	peckanje	nepoznato
	eritem	nepoznato
POREMEĆAJI MIŠIĆNO-KOŠTANOG SUSTAVA I VEZIVNOG TKIVA	artralgija	često
	bol u leđima	često
	mialgija	često
	bol u ekstremitetima	često
	bol u vilici	često
POREMEĆAJI BUBREGA I MOKRAĆNOG SUSTAVA	dizurija	često
	akutno zatajenje bubrega	nepoznato
OPĆI POREMEĆAJI I REAKCIJE NA MJESTU PRIMJENE	reakcije na mjestu infuzije	vrlo često
	- svrbež na mjestu infuzije	vrlo često
	- osip na mjestu infuzije	vrlo često
	- bol na mjestu infuzije	često
	- eritem na mjestu infuzije	često
	- urtikarija na mjestu infuzije	često
	- oticanje na mjestu infuzije	često
	pireksija	vrlo često
	reakcije nalik gripi	vrlo često
	tresavica	često
	umor	često
	bol u prsima	često
	malaksalost	često
	edem lica	nepoznato
	periferni edem	nepoznato
astenija	nepoznato	
PRETRAGE	laboratorijski znaci diseminirane intravaskularne koagulacije	nepoznato
	produljeno protrombinsko vrijeme	nepoznato
	produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme	nepoznato

¹Oralno, rektalno

²Uključujući nepruritični, pruritični, eritemski/eritematozni, ekcematozni, papularni i/ili makularni osip.

* s eozinofilijom i sustavnim simptomima

** mukokutani, mukozni, oralni, vulvovaginalni, anorektalni

*** tromboflebitis, iritacije

- Vrijeme djelovanja i iskustva s ponovnim izlaganjem

Neki su ispitanici doživjeli reakcije pri prvom izlaganju mesni, a ostali nakon drugog ili trećeg izlaganja. Općenito, čitav spektar simptoma koje ispitanik osjeti razvija se kroz nekoliko sati.

Neki ispitanici nisu osjetili daljnje reakcije nakon početnog događaja, dok su drugi osjetili pogoršanje nakon ponovljenog doziranja.

- Reakcije na mjestu infuzije

Kod nekih ispitanika koji su osjetili lokalnu kožnu reakciju na mjestu infuzije, naknadno izlaganje mesni je rezultiralo kožnim reakcijama na drugim mjestima.

- Kožne reakcije/reakcije sluznice

Reakcije kože i sluznice su zabilježene nakon peroralne i intravenozne primjene mesne. Te reakcije uključuju osip, pruritus, crvenilo, iritaciju sluznice, pleuritičnu bol i konjunktivitis. Približno jedna

četvrtina ispitanika je osjetila reakciju kože/sluznice zajedno s ostalim nuspojavama, poput dispneje, vrućice, glavobolje, probavnih simptoma, omamljenosti, malaksalosti, mialgije i reakcija nalik gripi.

- **Probavne reakcije**

Probavne reakcije zabilježene u zdravih ispitanika uključuju mučninu, povraćanje, proljev, bol u abdomenu/kolike, epigastričnu bol/osjećaj žarenja, konstipaciju i flatulenciju.

- *In-vivo* učinak na broj limfocita

U farmakokinetičkim ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca, primjena jednokratnih doza mesne obično je bila povezana s brzim (unutar 24 sata) te u nekim slučajevima zamjetnim padom broja limfocita, što je općenito bilo reverzibilno unutar jednog tjedna od primjene. Podaci iz ispitivanja nakon ponovljenog doziranja tijekom nekoliko dana su nedovoljni za određivanje promjena broja limfocita protekom vremena u takvim uvjetima.

- *In-vivo* učinak na razine fosfora u serumu

U farmakokinetičkim ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca, primjena mesne tijekom jednog ili više dana je u nekim slučajevima bila povezana s umjerenim prolaznim povećanjem koncentracije fosfora u serumu.

Ove pojave potrebno je uzeti u obzir prilikom tumačenja laboratorijskih rezultata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Izvešća o nenamjernom predoziranju i zapažanja iz ispitivanja podnošljivosti visokih doza u zdravih dobrovoljaca pokazala su da u odraslih, pojedinačne doze u rasponu od oko 4 g do 7 g mesne može izazvati simptome kao što su mučnina, povraćanje, bol u abdomenu/kolike, proljev, glavobolja, umor, bol u udovima i zglobovima, osip, crvenilo, hipotenzija, bradikardija, tahikardija, parestezija, vrućica i bronhospazam.

Znatno povećana stopa mučnine, povraćanja i proljeva je također primijećena kod bolesnika liječenih oksazafosforinom koji su primali intravenski ≥ 80 mg mesne po kg dnevno u usporedbi s bolesnicima koji su primali manje doze ili samo liječenje hidratacijom.

Nije poznat posebni antidot za mesnu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: detoksikacijske tvari za citostatično liječenje. ATK oznaka: V03AF01.

UROMITEXAN je detoksikacijsko sredstvo koje osigurava pouzdanu prevenciju od urotoksičnih nuspojava izazvanih oksazafosforinima. Djelatna tvar mesna je sintetski sulfhidril čiji je kemijski naziv natrijev-2-merkaptioetan sulfonat s molekulskom formulom $C_2H_5NaO_3S_2$ i molekularnom težinom od 164,18. Njegova strukturna formula je sljedeća:



Opširna i raznolika farmakološka i toksikološka istraživanja su pokazala da mesna nema pravu farmakodinamiku i ima nisku toksičnost. Farmakološka i toksikološka inertnost sustavno primijenjene mesne i njezin izvanredni detoksikacijski učinak na mokraćni sustav i mjehur povezani su s prirodom farmakokinetike mesne. Analogno fiziološkom cistein-cistin sustavu, mesna se brzo oksidira na njezin glavni metabolit, mesnu disulfid (dimesna). Mesna disulfid se zadržava u intravaskularnom prostoru i brzo se uklanja putem bubrega.

U bubrezima se mesna disulfid reducira u slobodni tiolski spoj, mesnu, koja stupa u kemijsku reakciju s urotoksičnim metabolitima oksazafosforina (akrolein i 4-hidroksi-ifosfamid odnosno 4-hidroksi-ciklofosfamid) što rezultira detoksikacijom. Prvi korak u procesu detoksikacije je vezanje mesne na 4-hidroksi metabolite i stvaranje ne-urotoksičnog 4-sulfoetiltio metabolita. Mesna se također veže na dvostruku vezu akroleina i druge urotoksične metabolite.

U ispitivanjima ograničene širine gdje su korišteni model multiplog ljudskog ksenotransplantanta ili model tumora na glodavcima uz korištenje intravenoznih ili intraperitonejskih načina primjene, mesna u kombinaciji s ifosfamidom (u dozama do 20 puta većim od preporučenih) nije pokazala interferenciju s antitumorskom učinkovitošću.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Mesna se lagano i brzo transformira autooksidacijom u svoj jedini metabolit mesnu disulfid (dimesna). Dimesna se zadržava u intravaskularnom prostoru i brzo se transportira do bubrega. U epitelu bubrežnih tubula, dimesna se reducira u slobodni tiolski spoj, koji u mokraći kemijski reagira s toksičnim metabolitima oksazafosforina.

Kod doza od 2-4 g/m², poluvrijeme konačne eliminacije ifosfamida je 4-8 sati. Kao posljedica navedenog, potrebne su ponovljene doze mesne da bi se održale odgovarajuće razine mesne u mokraćnom mjehuru tijekom vremena eliminacije urotoksičnih metabolita oksazafosforina. Mesna se umjereno veže na proteine (69-75%).

Nakon primjene doze od 800 mg intravenski, poluvrijeme eliminacije mesne i dimesne u krvi je 0,36 sati, odnosno 1,17 sati. Prosječno 32% i 33% primijenjene doze se eliminira mokraćom tijekom 24 sata kao mesna, odnosno dimesna. Većina doze se eliminira u roku od 4 sata. Plazmatski klirens mesne iznosi 1,23 l/sat/kg.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mesna je u većini slučajeva farmakološki i fiziološki inertan i netoksičan tiol koji se vrlo brzo izlučuje bubrezima i ne distribuira u tkiva. Budući da je njezino detoksikacijsko djelovanje ograničeno na mokraćni sustav, mesna nema utjecaj na sustavne nuspojave i antitumorsko djelovanje oksazafosforina. Ispitivanja na životinjama nisu dala dokaze koji bi ukazivali na mutagena, karcinogena, embriotoksična ili teratogena svojstva mesne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

dinatrijev edetat
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Mesna je inkompatibilna *in vitro* s cisplatinom, karboplatinom i dušikovim iperitima. Miješanje mesne i epirubicina treba izbjegavati jer dovodi do inaktivacije epirubicina.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ampule čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

UROMITEXAN otopina za injekciju se nalazi u ampuli od bezbojnog stakla.

Kutija sadrži 15 ampula s 4 ml otopine za injekciju/infuziju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina se može razrjeđivati s drugim infuzijskim otopinama (0,9%-tni NaCl, 5%-tna glukoza, Ringer laktat otopina, 5%-tna glukoza+0,45%-tni NaCl) u staklenoj boci i PVC vrećici. Tako pripremljenu otopinu potrebno je primijeniti odmah.

Prije upotrebe vizualno pregledajte otopinu u ampuli. Primijenite samo ako je otopina bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxter d.o.o.
Letališka cesta 29A
1000 Ljubljana
Slovenija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-884214539

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. lipnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. veljače 2022.