

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

УРОМІТЕКСАН® 400 мг

(UROMITEXAN® 400 mg)

### **Склад:**

діюча речовина: месна;

1 мл розчину містить месни 100 мг;

допоміжні речовини: динатрію едетат, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий, безбарвний розчин в ампулах з прозорого безбарвного скла об'ємом 5 мл з точкою розлому і двома кольоровими кодувальними кільцями (верхнє - синє, нижнє - зелєне).

### **Фармакотерапевтична група.**

Засоби, що застосовуються для усунєння токсичних ефектів протипухлинної терапії.

Код АТХ V03A F01.

-

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Механізм дії Уромітексану® 400 мг спрямований на зменшення уротоксичних ефектів гідроксиметаболітів оксазафосфоринів, а також на формування нетоксичних адитивних сполук з акролеїном. Ці реакції сприяють регіональній детоксикації в нирках та еферентних сечовивідних шляхах.

**Фармакокінетика.**

У сироватці крові месна, яку застосовують у вигляді вільної тіолової сполуки, швидко перетворюється у метаболіт - дисульфід месни, значна частина якого після клубочкової фільтрації відновлюється до вільної тіолової сполуки. Майже все виведення препарату здійснюється нирками. Виведення препарату нирками починається одразу ж після його застосування. Протягом перших 4 годин після застосування одноразової дози препарат в основному виводиться у вигляді вільної SH-сполуки, а потім майже винятково у вигляді

дисульфиду. Препарат майже повністю виводиться нирками приблизно через 8 годин.

Зважаючи на необхідність захисту сечового міхура під час лікування оксазафосфоринами, слід брати до уваги, що сеча являє собою відповідне середовище, де приблизно 30 % внутрішньовенної дози препарату біологічно доступно у вигляді вільної SH-месни.

#### *Вплив препарату in vivo на кількість лімфоцитів*

У дослідженнях фармакокінетики з участю здорових добровольців застосування разових доз месни зазвичай супроводжувалося швидким (протягом 24 годин) і в деяких випадках значним зниженням кількості лімфоцитів, яке було в цілому оборотним у межах 1-го тижня застосування препарату. Даних, отриманих у ході досліджень із застосуванням повторних доз препарату протягом декількох днів, недостатньо, щоб охарактеризувати динаміку зміни кількості лімфоцитів у таких умовах.

#### *Вплив препарату in vivo на сироваткові рівні фосфору*

У дослідженнях фармакокінетики з участю здорових добровольців застосування месни впродовж одного або декількох днів було у деяких випадках пов'язане з помірним транзиторним збільшенням концентрації фосфору в сироватці крові.

Крім того, значення сироваткових рівнів креатинфосфокінази (КФК) були нижчими у зразках, взятих через 24 години після застосування месни, ніж у зразках, що були взяті перед застосуванням препарату. Це може пояснюватися тим, що існує суттєва інтерференція у разі використання тіол (наприклад N-ацетилцистеїн)-залежних ферментативних тестів на визначення рівнів КФК.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Профілактика токсичної дії оксазафосфоринів (іфосфамід, циклофосфамід, трофосфамід) на сечовивідні шляхи, зокрема у пацієнтів групи високого ризику – після променевої терапії органів малого таза, з циститом після попереднього лікування оксазафосфоринами або розладами з боку сечовивідних шляхів в анамнезі.

#### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Досліджень взаємодії не проводилося.

#### ***Особливості застосування.***

## Гіперчутливість

Реакції гіперчутливості до месни були зареєстровані після застосування месни як уропротектора. До них належать різні реакції з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Крім того, були зареєстровані випадки тяжких бульозних реакцій і виразкових уражень шкіри і слизової оболонки. Деякі реакції були розглянуті як такі, що узгоджувалися з синдромом Стівенса – Джонсона.

У деяких випадках шкірні реакції супроводжувалися одним або кількома іншими симптомами, такими як:

- пропасниця;
- серцево-судинні симптоми;
- ознаки, які узгоджувалися з гострим порушенням функції нирок;
- легеневі симптоми;
- гематологічні порушення;
- підвищення рівня печінкових ферментів;
- нудота, блювання;
- біль у кінцівках, артралгія, міалгія, нездужання;
- стоматит;
- кон'юнктивіт.

Деякі реакції проявлялися як анафілаксія.

Пропасниця супроводжувалася, наприклад, артеріальною гіпотензією, але при цьому ніяких шкірних проявів зареєстровано не було.

Аутоімунні захворювання пов'язуються з підвищеним ризиком розвитку алергічних та/або анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»). З цієї причини захист сечовивідних шляхів за допомогою Уромітексану® 400 мг у таких пацієнтів рекомендується проводити після ретельної оцінки співвідношення ризику/користі та під медичним спостереженням.

У разі застосування месни в схемах лікування тяжких системних аутоімунних порушень і злоякісних новоутворень були зареєстровані випадки тяжких реакцій, а також реакцій легкого ступеня.

У більшості випадків небажані реакції спостерігалися під час або після першого введення або після декількох тижнів застосування месни. В інших випадках небажана реакція розвинулася тільки після декількох місяців застосування препарату.

При повторному застосуванні відзначається тенденція до скорочення інтервалу до появи симптомів гіперчутливості. Частота та/або тяжкість реакцій різняться залежно від введеної

доз. У деяких пацієнтів реакції розвивалися після повторного введення препарату, іноді зі збільшенням тяжкості.

Деякі пацієнти з наявністю небажаних реакцій в анамнезі продемонстрували позитивні результати тесту щодо реакції уповільненого типу з боку шкіри. Проте негативний результат щодо реакцій уповільненого типу не виключає наявності гіперчутливості до месни. Позитивні шкірні реакції негайного типу спостерігалися у пацієнтів незалежно від попередньої експозиції месни чи наявності реакцій гіперчутливості в анамнезі, а також могли бути пов'язані з концентрацією розчину месни, що використовувався в шкірних тестах.

Лікарі, які призначають препарат:

- мають бути поінформовані про можливість розвитку таких небажаних реакцій, а також про те, що ці небажані реакції можуть погіршуватися після повторного застосування препарату, а в деяких випадках – бути небезпечними для життя;

- повинні знати про те, що реакції гіперчутливості на застосування месни були інтерпретовані як такі, що нагадують клінічну картину сепсису, а у пацієнтів з аутоімунними порушеннями нагадують загострення основного захворювання.

### *Тіолові сполуки*

Месна являє собою тіолову сполуку, тобто це сульфгідрильна (SH) група, що містить органічну сполуку. Тіолові сполуки демонструють деяку схожість у своєму профілі небажаних реакцій, у тому числі щодо потенціалу спричиняти тяжкі шкірні реакції. Приклади лікарських засобів, які є тіоловими сполуками, включають аміфостин, пеніциламін і каптоприл.

Дотепер не з'ясовано, чи пацієнти, у яких спостерігалися небажані реакції на застосування такого препарату, мають підвищений ризик розвитку будь-яких реакцій або аналогічних реакцій до іншої тіолової сполуки. Однак при розгляді подальшого застосування іншої тіолової сполуки таким пацієнтам слід взяти до уваги можливість підвищеного ризику розвитку небажаних реакцій.

За допомогою месни не можна запобігти розвитку геморагічного циститу у всіх пацієнтів. Стан пацієнтів повинен контролюватися відповідним чином.

Під час застосування препарату необхідно підтримувати кількість виділеної сечі на достатньому рівні, як це вимагається при лікуванні оксазафосфорином.

### *Взаємодії при виконанні лабораторних досліджень*

При застосуванні месни можливі хибнопозитивні результати тестів на основі натрію нітропрусиду (у тому числі тести з використанням індикаторних смужок) на виявлення кетонових тіл у сечі. Додавання крижаної оцтової кислоти допомагає відрізнити хибнопозитивні результати (помутніння вишнево-червоного кольору) від справді позитивних результатів (червонувато-пурпурне забарвлення, що стає більш інтенсивним).

При застосуванні месни можливі хибнопозитивні результати скринінгових тестів на основі реагенту Тілмана на виявлення аскорбінової кислоти в сечі.

### Застосування геріатричним пацієнтам

Загалом вибір дозування для пацієнтів літнього віку вимагає обережності з огляду на підвищену частоту погіршення функції печінки, нирок або серця, а також наявності супутніх захворювань або одночасного застосування інших лікарських засобів. Однак співвідношення оксазафосфоринів та месни слід зберігати незмінним (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Уромітексан® 400 мг містить натрій, але у кількості, меншій 1 ммоль (23 мг) натрію на 10 мл препарату.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Оскільки Уромітексан® 400 мг застосовують як уропротектор у рамках цитостатичної терапії із застосуванням оксазафосфоринів, можливість його застосування у період вагітності або годування груддю регламентується критеріями для цього типу цитостатичної терапії. Період вагітності або годування груддю є протипоказанням для цитостатичного лікування, тому застосування месни у цей період небажане.

#### Вагітність

Жодних адекватних даних про застосування месни вагітним жінкам немає. У дослідженнях на тваринах не виявлено жодних доказів ембріотоксичного або тератогенного впливу месни.

#### Годування груддю

Годування груддю під час лікування Уромітексаном® 400 мг не дозволяється.

#### Фертильність

Дослідження фертильності із застосуванням месни не проводилися.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

У пацієнтів, які отримують лікування месною, можуть розвиватися побічні ефекти, що впливають на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами (у тому числі непритомність, синкопе, апатія/сонливість, запаморочення та затьмарення зору).

Уромітексан® 400 мг значною мірою впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Слід у кожному конкретному випадку визначити, чи може пацієнт керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### Дозування

Якщо інше не передбачене, Уромітексан® 400 мг зазвичай слід вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції дорослим у дозі, що становить 20 % від відповідної дози оксазафосфоринів, під час «0» (час введення оксазафосфору), через 4 години і через 8 годин.

Таблиця 1

Приклад введення Уромітексану® 400 мг з ін'єкцією оксазафосфору

| Час                       | 0 год              | 4 год             | 8 год             |
|---------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Оксазафосфорин, доза      | 40 мг/кг маси тіла | -                 | -                 |
| Уромітексан® 400 мг, доза | 8 мг/кг маси тіла  | 8 мг/кг маси тіла | 8 мг/кг маси тіла |

Якщо іфосфамід вводити шляхом тривалої інфузії, бажано додати Уромітексан® 400 мг внутрішньовенно болюсно (20 % від дози іфосфаміду) в момент часу «0» (початок інфузії) з подальшим введенням препарату в дозах до 100 % від відповідної дози іфосфаміду у разі тривалої інфузії. Крім того, уропротекторний ефект слід підтримувати протягом ще 6-12 годин після завершення інфузії іфосфаміду шляхом застосування препарату в дозах до 50 % від відповідної дози іфосфаміду.

Таблиця 2

Приклад введення Уромітексану® 400 мг з 24-годинною інфузією іфосфаміду

| Час                          | 0 год   | 24 год  | 30 год | 36 год |  |
|------------------------------|---|---|--------|--------|--|
| Інфузія іфосфаміду           | 5 г/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла<br>(≈ 125 мг/кг маси тіла)                                       | -   | -      | -      |  |
| Уромітексан® 400 мг болюсно  | 1 г/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла<br>(≈ 25 мг/кг маси тіла)  | -   | -      | -      |  |
| Уромітексан® 400 мг, інфузія | до 5 г/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла<br>(≈ 125 мг/кг маси тіла)<br>додатково до інфузії іфосфаміду | до 2,5 г/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла<br>(≈ 62,5 мг/кг маси тіла) |        |        |  |

Доза залежить від того, чи

- іфосфамід або циклофосфамід вводяться у таблетках чи в ін'єкціях;
- має пацієнт інфекцію сечовивідних шляхів;
- є у пацієнта ознаки ураження сечового міхура внаслідок дії іфосфаміду, циклофосфаміду або трофосфаміду;
- переніс пацієнт променеви терапію у ділянці поблизу сечового міхура.

#### Спосіб застосування

Внутрішньовенне введення. Перед використанням слід перевірити лікарський засіб на наявність видимих часток або зміни забарвлення. Не використовувати розчин, що змінив

забарвлення, помутнів або містить видимі частки. Тривалість застосування Уромітексану® 400 мг залежить від тривалості лікування оксазафосфорином.

### *Пацієнти літнього віку.*

Особлива інформація щодо застосування препарату літнім пацієнтам відсутня. У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів віком понад 65 років не спостерігалось небажаних реакцій, специфічних для цієї вікової групи.

### *Діти.*

У ході клінічних досліджень, що проводилися компанією Бакстер, безпека та ефективність застосування месни для лікування педіатричних пацієнтів встановлені не були. Однак в медичній літературі згадується про застосування месни для лікування дітей.

Сечовипускання у дітей зазвичай відбувається частіше, ніж у дорослих, тому може бути доцільно вводити Уромітексан® 400 мг частіше (наприклад до 6 разів) і з коротшими проміжками часу (наприклад кожні 3 години).

### **Передозування.**

Повідомлення про ненавмисне передозування, а також дані спостережень, що були отримані у ході проведення досліджень переносимості високих доз препарату здоровими добровольцями, показали, що у дорослих разові дози месни в діапазоні приблизно від 4 г до 7 г можуть спричинити розвиток таких симптомів, як нудота, блювання, біль у животі/коліки, діарея, головний біль, втома, біль у кінцівках і суглобах, висипання, гіперемія, артеріальна гіпотензія, брадикардія, тахікардія, парестезія, лихоманка і бронхоспазм.

У пацієнтів, які отримували лікування оксазафосфорином, також була виявлена значно підвищена частота випадків нудоти, блювання і діареї на тлі внутрішньовенного введення месни у дозі  $\geq 80$  мг/кг маси тіла на добу порівняно з пацієнтами, які отримували нижчі дози препарату або тільки гідратаційну терапію.

Специфічний антидот месни невідомий. У зв'язку з можливістю розвитку анафілактоїдних реакцій, описаних у розділах «Особливості застосування» і «Побічні реакції», слід забезпечити умови для надання екстреної медичної допомоги пацієнтам з аутоімунними порушеннями, якщо необхідно.

### **Побічні реакції.**

Через те, що Уромітексан® призначений для застосування у хіміотерапії в комбінації з оксазафосфорином чи оксазафосфоринвмісними комбінаціями, часто буває важко відрізнити побічні реакції, що можуть бути наслідком терапії Уромітексаном®, від таких, що спричинені цитотоксичними речовинами, які вводяться одночасно.

Побічні ефекти, про які найчастіше (> 10 %) повідомлялося при застосуванні месни, – це нудота, діарея, абдомінальний біль/коліки, грипоподібні реакції, гарячка, припливи,

запаморочення, сонливість, млявість, головний біль, висипання, реакції у місці інфузії.

Найтяжчими небажаними реакціями, пов'язаними із застосуванням месни, є токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, анафілактична реакція і медикаментозне висипання, яке супроводжується еозинофілією і системними симптомами (DRESS).

#### Частота розвитку побічних реакцій

Дуже часто ( $\geq 1/10$ )

Часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )

Рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ )

Дуже рідко ( $< 1/10000$ )

Частота невідома (не може бути оцінена з наявних даних).

*Інфекції та інвазії:* дуже рідко – фарингіт.

*З боку крові і лімфатичної системи:* часто – лімфаденопатія; частота невідома – панцитопенія, лейкопенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія.

*З боку імунної системи:* частота невідома – анафілаксія, реакції гіперчутливості.

*З боку метаболізму і харчування:* часто – зниження апетиту, відчуття зневоднення.

*Психічні розлади:* часто – безсоння, нічні кошмари.

*З боку нервової системи:* дуже часто – запаморочення, сонливість, головний біль, млявість; часто – запаморочення, парестезія, гіперестезія, синкопе, гіпоестезія, порушення уважності; частота невідома – судоми.

*З боку органів зору:* часто – кон'юнктивіт, фотофобія, затуманення зору; частота невідома – періорбітальний набряк.

*З боку серця:* часто – серцебиття; частота невідома – зміни на ЕКГ, тахікардія.

*З боку судин:* дуже часто – припливи; частота невідома – артеріальна гіпотензія або гіпертензія.

*З боку дихання, органів грудної клітки та середостіння:* часто – кашель, закладеність носа, біль у плеврі, сухість у роті, бронхоспазм, диспное, дискомфорт у гортані, носова кровотеча; частота невідома – респіраторний дистрес, гіпоксія, зниження насичення киснем, тахіпное, кровохаркання.

*З боку травної системи:* дуже часто – нудота, діарея, коліки, абдомінальний біль; часто – подразнення слизових оболонок<sup>1</sup>, здуття, констипація, пекучий біль (за грудниною, в епігастрії), кровоточивість ясен; частота невідома – стоматит, погіршення смакових відчуттів.

*З боку гепатобіліарної системи:* часто – підвищення рівня трансаміназ; частота невідома – гепатит, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази та лужної фосфатази крові.

*З боку шкіри і підшкірних тканин:* дуже часто – висипання<sup>2</sup>; часто – свербіж, гіпергідроз; частота невідома – кропив'янка, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема,



медикаментозне висипання<sup>3</sup>, утворення виразок та/або бульозний висип/пухирі<sup>4</sup>, ангіоневротичний набряк, висипання, відчуття печіння, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, еритема.

*З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:* часто – артралгія, біль у спині, міалгія, біль у кінцівках, біль у щелепі.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* часто – дизурія; частота невідома – гостра ниркова недостатність.

*Загальні розлади і стан місця введення:* дуже часто – місцеві інфузійні реакції (висипання та свербіж), гарячка, грипоподібні реакції; часто – місцеві інфузійні реакції (біль, почервоніння, кропив'янка, набряк), озноб, знесилення, біль у грудях, виснаження; частота невідома – набряк обличчя, периферичний набряк, астенія, місцеві інфузійні реакції (тромбофлебіт, подразнення шкіри).

*Лабораторні показники:* частота невідома – лабораторні ознаки дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбопластинового часу.

<sup>1</sup> Оральних, ректальних.

<sup>2</sup> Включаючи еритемні/еритематозні, екзематозні, папулярні та/або макулярні висипання зі свербіжем або без.

<sup>3</sup> З еозинофілією та системними симптомами.

<sup>4</sup> Шкіри та слизових оболонок, слизові, оральні, вульвовагінальні, аноректальні.

*Час до виникнення небажаних явищ та досвід повторного застосування препарату*

У дослідженнях у деяких осіб розвиток небажаних явищ спостерігався після першого застосування месни; в інших осіб небажані явища з'являлися після другого або третього застосування препарату. Загалом повний спектр симптомів, що спостерігалися у пацієнта, з'являвся протягом декількох годин. У деяких пацієнтів небажані реакції після їх первинної появи надалі не спостерігалися, тоді як у інших пацієнтів під час повторного застосування препарату спостерігалось загострення небажаних явищ.

*Реакції у місці інфузії*

У деяких пацієнтів, у яких спостерігалися місцеві шкірні реакції у місці інфузії, подальше застосування месни призводило до розвитку небажаних явищ з боку шкіри в інших місцях, окрім місця інфузії.

*Реакції з боку шкіри/слизових оболонок*

Небажані реакції з боку шкіри та слизових оболонок, як повідомляли, розвивалися після внутрішньовенного і перорального застосування месни. Приблизно у однієї чверті пацієнтів

нарівні з будь-яким явищем з боку шкіри/ слизової оболонки спостерігалися інші несприятливі симптоми, серед яких були задишка, пропасниця, головний біль, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, сонливість, нездужання, міалгія та грипоподібні симптоми.

**Термін придатності.**

5 років.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у місці, недоступному для дітей!

**Несумісність.**

*In vitro* препарат месна несумісний з карбоплатином, цисплатином і азотистим іпритом. Проте одночасне застосування препаратів можливе, якщо введення здійснюється в різні місця. Ці препарати у взаємодію в організмі не вступають. Змішування месни з епірубіцином призводить до інактивації епірубіцину, а тому цього слід уникати.

**Упаковка.**

По 4 мл (400 мг) в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурні чарункові упаковки у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Бакстер Онкологджі ГмбХ.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Кантштрассе 2, 33790 Галле/Вестфален, Німеччина.

**Дата останнього перегляду.**