

**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 – синього кольору, нижнє – зеленого кольору).

**Фармакотерапевтична група.**

Засоби, що застосовуються для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії.

Код АТХ V03A F01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

З одного боку, механізм дії Уромітексану® 400 мг спрямований на зменшення уротоксичних ефектів гідроксиметаболітів оксазафосфоринів, а з іншого боку – 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. Препарат майже винятково виводиться 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 дисульфїду. Препарат майже повністю виводиться нирками приблизно через 8 годин.

Приймаючи до уваги необхідність захисту сечового міхура під час лікування оксазафосфоридами, сеча являє собою відповідне середовище, де приблизно 30 % внутрішньовенної дози препарату біологічно доступно у вигляді вільної SH-месни.

**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 оксазафосфоридами або розладами з боку сечовивідних шляхів в анамнезі.

**Протипоказання.**

Відома гіперчутливість до месни, тіолвмісних сполук або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

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

Відсутня.

**Особливості застосування.**

*Гіперчутливість*

Реакції гіперчутливості до месни були зареєстровані після застосування месни в якості уропротектора. До них належать шкірні реакції, що характеризуються такими симптомами як локалізована або генералізована кропив'янка або інші форми екзантеми, свербіж, печіння, ангіоневротичний набряк та/або гіперемія.

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, токсичним епідермальним некролізом або ексудативною мультиформною еритемою.

Інші реакції, як було показано, узгоджувалися з діагнозом стійкого медикаментозного дерматиту. Також повідомлялося про випадки появи висипань, що розвивали в результаті фотосенсибілізації шкіри.

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

- пропасниця;
- серцево-судинні симптоми (артеріальна гіпотензія, в деяких випадках зареєстрована як стійка затримка рідини, тахікардія, ЕКГ-ознаки, що свідчили про периміокардит, див. розділ «Побічні реакції»);
- ознаки, які узгоджувалися з гострим порушенням функції нирок;
- легеневі симптоми (гіпоксія, дихальна недостатність, бронхоспазм, тахіпное, кашель, мокротиння з кров'ю; див. розділ «Побічні реакції»);
- подовження протромбінового часу (ПЧ) і часткового тромбoplastинового часу (ЧПЧ), лабораторні ознаки дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому);
- гематологічні порушення (лейкопенія, еозинофілія, лімфопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія; див. розділ «Побічні реакції»);
- 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, а також незначних реакцій.

У більшості випадків небажані реакції спостерігалися під час або після першого випадку лікування, або після декількох тижнів застосування месни. В інших випадках початкова небажана реакція спостерігалася тільки після декількох місяців застосування препарату.

У багатьох випадках симптоми з'являлися в день застосування препарату, з тенденцією до більш коротких проміжків часу після наступних експозицій.

У деяких пацієнтів виникнення та/або тяжкість реакцій, імовірно, змінюються залежно від дози препарату.

Після повторного застосування препарату повідомлялося про випадки рецидиву небажаних реакцій, у деяких випадках зі збільшенням тяжкості. Тим не менше в деяких випадках небажані реакції не повторювалися після повторного застосування препарату.

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 мали місце 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 для оцінки.

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 можуть 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 сульфідрильна (SH) група, що містить органічну сполуку. Тіолові сполуки демонструють деяку схожість у своєму профілі небажаних реакцій, у тому числі щодо потенціалу спричинити тяжкі шкірні реакції. Приклади лікарських засобів, які є тіоловими сполуками, включають аміфостин, пеніциламін і каптоприл.

Досі не зрозуміло, чи пацієнти, у яких спостерігалися небажані реакції на застосування такого препарату, мають підвищений ризик для розвитку будь-яких реакцій або аналогічних реакцій до іншої тіолової сполуки. Однак при розгляді подальшого застосування іншої тіолової сполуки таким пацієнтам слід прийняти 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 можуть мати місце хибно-позитивні реакції тестів на основі натрію нітропрусиду (у тому числі тести з використанням індикаторних смужок) на виявлення кетонів у сечі. Кольорова реакція на кетони, що спостерігається після застосування месни, має швидше червонувато-пурпурне, ніж пурпурне забарвлення, і є менш стійкою.

При застосуванні месни можуть мати місце хибно-позитивні реакції у скринінгових тестах на основі реагенту Тілмана на виявлення аскорбінової кислоти в сечі.

У дослідженнях фармакокінетики з участю здорових добровольців 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. Хоча наявних даних недостатньо, щоб визначити причину цього явища, але можна вважати, що має місце суттєва інтерференція у разі використання тіол (наприклад, N-ацетилцистеїн)-залежних ферментативних тестів на визначення рівнів КФК.

Для отримання інформації щодо відхилень у лабораторних тестах, які спостерігалися у ході проведення фармакокінетичних досліджень, див. також розділ «Побічні реакції».

Уромітексан® 400 мг містить натрій, але менше 1 ммоль (23 мг) натрію на 10 мл.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Жодних адекватних даних про застосування месни вагітним жінкам або жінкам, які годують груддю, немає. Перед призначенням месни лікарі повинні ретельно оцінити для кожної конкретної пацієнтки потенційні ризики та переваги лікування. Період вагітності або годування груддю є протипоказанням для цитостатичного лікування, тому застосування месни у цей період небажане.

Оскільки Уромітексан® 400 мг слід застосовувати в якості уропротектора в рамках цитостатичної терапії із застосуванням оксазафосфоринів, можливість його застосування у період вагітності або годування груддю регламентується критеріями для цього типу цитостатичної терапії.

У дослідженнях на тваринах не виявлено жодних доказів ембріотоксичного або тератогенного впливу месни.

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

Навіть якщо Уромітексан® 400 мг застосовувати згідно з рекомендаціями, відомо, що препарат може спричинити розвиток небажаних реакцій, таких як нудота, блювання або реакції з боку системи кровообігу, що можуть впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Крім того, оскільки Уромітексан® 400 мг слід застосовувати з оксазафосфорином, вплив останніх слід прийняти до уваги.

#### *Спосіб застосування та дози.*

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 оксазафосфोरину), через 4 години і через 8 годин.

Приклад введення Уромітексану® 400 мг одночасно з ін'єкцією оксазафосфोरину:

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

Терапевтичний досвід застосування препарату при лікуванні дітей свідчить про те, що в окремих випадках доцільно вводити Уромітексан® 400 мг частіше (наприклад, до 6 разів) і з коротшими проміжками часу (наприклад, кожні 3 години).

Якщо іфосфамід вводиться шляхом тривалої інфузії, бажано додати Уромітексан® 400 мг внутрішньовенно болюсно (20 % від дози іфосфаміду) в момент часу «0» (початок інфузії, час «0») з подальшим введенням препарату в дозах до 100 % від відповідної дози іфосфаміду у випадку 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.

Приклад введення Уромітексану® 400 мг одночасно 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 (≈ 125 мг/кг маси тіла)	-	-	-
Уромітексан® 400 мг Болюсно	1 г/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла (≈ 25 мг/кг маси тіла)	-	-	-
Уромітексан® 400 мг Інфузія	до 5 г/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла (≈ 125 мг/кг маси тіла) Додатково до інфузії іфосфаміду	до 2,5 г/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла (≈ 62,5 мг/кг маси тіла)		

#### *Тривалість застосування*

Тривалість застосування препарату Уромітексан® 400 мг залежить від тривалості лікування оксазафосфоридами.

#### *Діти.*

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

Терапевтичний досвід застосування препарату при лікуванні дітей свідчить про те, що в окремих випадках 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 оксазафосфоридами, 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.

Передозування препарату може призвести до розвитку реакцій, описаних у розділі «Побічні реакції» стосовно оцінки толерантності.

### ***Побічні реакції.***

Через те, що Уромітексан® призначений для застосування у хіміотерапії в комбінації з оксазафосфоринами чи оксазафосфорин-вмісними комбінаціями, часто буває важко відрізнити побічні реакції, що можуть бути наслідком терапії Уромітексаном® від таких, що спричинені цитотоксичними речовинами, що 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: частота невідома (не може бути оцінена з наявних даних).

*Інфекції та зараження:* дуже рідко – фарингіт.

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

*З боку імунної системи:* часто – гіперчутливість, гіперергічні реакції; рідко – анафілаксія, анафілактичні реакції.

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

*Психічні розлади:* часто – безсоння, нічні кошмари; діже рідко – депресія, збудливість.

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

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

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

*З боку судин:* дуже часто – припливи; рідко – циркуляторні реакції, артеріальна гіпотензія або гіпертензія, висипання на обличчі.

*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; дуже рідко – тахіпное; частота невідома – респіраторний дистрес, гіпоксія, зниження насичення киснем, кровохаркання.

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

*Гепатобіліарні розлади:* часто – зростання рівня трансаміназ; частота невідома – гепатит, зростання рівня гамма-глутамілтрансферази та лужної фосфатази крові.

*З боку шкіри і підшкірних тканин:* дуже часто – висипання; часто – свербіж, гіпергідроз, екзантема, енантема; нечасто – кропив'янка; дуже рідко – почервоніння, синдром Лайелла, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, медикаментозне висипання\*, звиразкування та/або бульозний висип /пухирі\*\*, ангіоневротичний набряк, стійкий медикаментозний дерматит, висипання\*\*\*, висипання, що розвивається у результаті фотосенсибілізації шкіри, відчуття печіння.

*Кістково-м'язові розлади і розлади сполучної тканини:* часто – артралгія, біль у спині, міалгія, біль у кінцівках і суглобах; нечасто – місцевий набряк.

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

*Загальні розлади і стан ділянки введення:* дуже часто – місцеві інфузійні реакції – висипання та свербіж, гарячка, грипоподібні реакції<sup>2</sup>; часто – місцеві інфузійні реакції – біль, почервоніння, кропив'янка, набряк, озноб, знесилення, біль у грудях, виснаження; нечасто – місцевий набряк, гарячка; подразнення вени на ділянці введення; рідко – астенія, слабкість; частота невідома – набряк обличчя, периферичний набряк, місцеві інфузійні реакції – тромбоемболія, подразнення.

*Лабораторні показники:* дуже рідко – лабораторні ознаки дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, пульс > 100/хв, підйом ST; частота невідома – подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, ознаки дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

*Ушкодження, отруєння та процедурні ускладнення:* дуже рідко – токсичні реакції.

1 Оральні, ректальні.

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

\* з еозинофілією та системними симптомами.

\*\* слизові/шкірні, слизові, оральні, вульвовагінальні, аноректальні.

\*\*\* везикулярні, ексфолиативні, макуло-папульозні, кореподібні.

*Час до виникнення небажаних явищ*

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.

*Досвід при повторному застосуванні препарату*

У деяких пацієнтів небажані реакції після їх первинної появи надалі не спостерігалися, у той час 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 повідомлялося, розвивалися після внутрішньовенного і перорального застосування месни. Ці реакції включали в себе висипання, свербіж, гіперемію, подразнення слизової оболонки, плевральний біль та кон'юнктивіт. 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, явища шлунково-кишкової симптоматики, сонливість, нездужання, міалгія та грипоподібні симптоми.

*Шлунково-кишкові реакції*

Шлунково-кишкові реакції, які виникали після внутрішньовенного і перорального застосування месни, і які були зареєстровані у здорових осіб, включали в себе нудоту, блювання, дарею, біль у животі/коліки, біль в епігастрії/печію, запор і метеоризм.

*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 зворотним у межах 1-го тижня застосування препарату. Даних, що були отримані у ході проведення 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.

Ці явища слід враховувати при інтерпретації результатів лабораторних досліджень.

**Термін придатності.**

5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**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 окремі місця ін'єкцій. Ці препарати у взаємодію в організмі не вступають.

**Упаковка.**

По 4 мл розчину в ампулах. По 15 ампул у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Бакстер Онколоджі ГмбХ.

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

Кантштрассе 2, 33790 Галле/Вестфален, Німеччина.