

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**УРОМІТЕКСАН® 400 мг**  
**(UROMITEXAN® 400 mg)**

**Склад**

*Діюча речовина:*

1 мл розчину містить месни 100 мг;

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

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

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії. Код АТС V03A F01.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Для запобігання уротеліальній токсичності, включаючи геморагічні цистити, мікрогематурію і макрогематурію у пацієнтів, які отримують іфосфамід і циклофосфамід в уротоксичних дозах.

**Протипоказання.**

Відома гіперчутливість до месни чи тіолвмісних сполук.

**Спосіб застосування та дози.**

Для забезпечення захисту пацієнтів від уротоксичних ефектів оксазафосфोरину необхідно вводити достатню кількість месни.

Тривалість лікування месною має дорівнювати тривалості лікування оксазафосфорином плюс час, необхідний для зниження концентрації метаболітів оксазафосфोरину у сечовивідній системі до нетоксичних рівнів. Це зазвичай відбувається протягом 8-12 годин після завершення лікування оксазафосфорином, але цей час може варіюватися залежно від схеми лікування оксазафосфорином. Необхідно підтримувати кількість сечі, що виділяється, на рівні 100 мл/год (як необхідно для лікування оксазафосфорином) і проводити моніторинг сечі щодо гематурії і протеїнурії протягом всього періоду лікування.

*Коли іфосфамід чи циклофосфамід вводиться внутрішньовенно болюсно:* месна вводиться шляхом внутрішньовенної ін'єкції протягом 15-30 хв у дозі 20% від дози оксазафосфोरину, що вводиться одночасно у перерахуванні на масу (м/м). Ті самі дози месни повторно вводять через 4 і 8 год. Загальна доза месни становить 60% (м/м) від дози оксазафосфोरину. Ведення повторюють при кожному застосуванні цитотоксичних речовин.

Приклад схеми дозування:

	0 год	4 год	8 год
Циклофосфамід/іфосфамід	2 г	-	-
Месна	400 мг	400 мг	400 мг

За необхідності дозу месни можна збільшити до 40% від дози оксазафосфोरину, що вводиться чотири рази через тригодинні проміжки часу (0, 3, 6 і 9 год). (Загальна доза = 160% (м/м) від дози оксазафосфोरину). Вища доза рекомендується для дітей, пацієнтів з ушкодженнями уротелію внаслідок попереднього лікування або опромінення тазової ділянки, чи пацієнтів, які недостатньо захищені стандартними дозами месни.

Приклад схеми дозування:

	0 год	3 год	6 год	9 год
Циклофосфамід/іфосфамід	2 г	-	-	
Месна	800 мг	800 мг	800 мг	800 мг

Коли циклофосфамід приймають перорально: застосовують той самий режим дозування месни, що для внутрішньовенного болюсного введення циклофосфаміду.

Коли іфосфамід вводиться шляхом 24-годинної інфузії: месну можна вводити у вигляді конкурентної інфузії. Початкова доза 20% (м/м) від загальної дози іфосфаміду вводиться внутрішньовенно болюсно, далі шляхом інфузії протягом 24 год вводять 100% (м/м) дози іфосфаміду з наступною 12-годинною інфузією 60% (м/м) дози іфосфаміду. Загальна доза месни = 180% від дози іфосфаміду.

Приклад схеми дозування:

	0 год	0-24 год	24 год	28 год	32 год	36 год
Іфосфамід	-	5 г/м <sup>2</sup> інфузія	-	-	-	-
Месна	1 г/м <sup>2</sup> в/в	5 г/м <sup>2</sup> інфузія	3 г/м <sup>2</sup> інфузія			
			1 г/м <sup>2</sup> в/в	1 г/м <sup>2</sup> в/в	1 г/м <sup>2</sup> в/в	

Примітка: в/в – внутрішньовенне введення.

Коли іфосфамід вводиться шляхом довготривалої інфузії:

Початкову дозу 20% (м/м) від дози іфосфаміду у перші 24 год вводять внутрішньовенно болюсно на початку інфузії іфосфаміду. Далі на кожну 24-годинну інфузію іфосфаміду вводять конкурентну 24-годинну інфузію (100% м/м) месни. Після завершення інфузії іфосфаміду-месни необхідно почати 12-годинну інфузію месни (60% (м/м) від кінцевої 24-годинної дози іфосфаміду).

Приклад схеми дозування:

	День 1		День 2		День 3		День 4		
	0 год	0-24 год	0-24 год	0-24 год	24 год	4 год	8 год	12 год	
Іфосфамід	-	2 г/м <sup>2</sup>	2 г/м <sup>2</sup>	2 г/м <sup>2</sup>	-	-	-	-	
		Інфузія	Інфузія	Інфузія					
Месна	0,4 г/м <sup>2</sup>	2 г/м <sup>2</sup>	2 г/м <sup>2</sup>	2 г/м <sup>2</sup>	1,2 г/м <sup>2</sup> інфузія				
	в/в	Інфузія	Інфузія	Інфузія		0,4 г/м <sup>2</sup>	0,4 г/м <sup>2</sup>	0,4 г/м <sup>2</sup>	
						в/в	в/в	в/в	

Примітка: в/в – внутрішньовенне введення.

Кінцеву 12-годинну інфузію месни після довготривалої чи 24-годинної інфузії іфосфаміду можна замінити на болюсне введення по 20% (м/м) від дози іфосфаміду через 28, 32 і 36 годин або на пероральний прийом месни.

Месну можна змішувати з іфосфамідом в одному мішку з розчином для інфузій.

Пероральний прийом розчину месни: ефективність месни при пероральному прийомі доведено. Порівняно з внутрішньовенним введенням загальна доступність месни у сечі після перорального прийому становить приблизно 50%; початок виділення з сечею затримується до 2 год і є тривалішим, ніж після внутрішньовенного введення.

За винятком режиму довготривалих інфузій оксазафосфоринів з месною, внутрішньовенне введення месни можна замінити пероральним. Доза має становити 40% (м/м) від дози оксазафосфоринів. Вміст ампули треба додати до ароматизованого безалкогольного напою (наприклад, апельсинового соку,

коли). Ця суміш залишається стабільною протягом 24 год при зберіганні у холодильнику в закритому контейнері.

При переривчастій терапії оксазафосфорином після першого внутрішньовенного введення м'яси в дозі 20% (м/м) від дози оксазафосфोरину необхідно приймати м'ясу перорально (по 40% м/м) через 2 год і 6 год після введення початкової внутрішньовенної дози. Альтернативно можна приймати три пероральних дози м'яси замість внутрішньовенних доз (по 40% м/м) за 2 год перед введенням оксазафосфоринів.

Приклад схеми дозування:

	- 2 год	0 год	2 год	6 год
Піклофосфамід/іфосфамід	-	1 г в/в	-	-
М'яса	400 мг п/о	-	400 мг п/о	400 мг п/о
		200 мг в/в	400 мг п/о	400 мг п/о

Примітка: в/в – внутрішньовенне введення, п/о – пероральний прийом.

Коли іфосфамід вводять шляхом довготривалої інфузії одночасно з м'ясою, пероральний прийом м'яси можна призначити після завершення інфузії іфосфаміду і м'яси, і далі – через 2 год і 6 год після завершення інфузії. Усі пероральні дози м'яси мають становити по 40% (м/м) від кінцевої 24-годинної дози іфосфаміду.

Приклад схеми дозування:

	0 год	0-24 год	24 год	26 год	30 год
Іфосфамід		5 г/м <sup>2</sup> інфузія			
М'яса	1 г/м <sup>2</sup> в/в	5 г/м <sup>2</sup> інфузія	2 г/м <sup>2</sup> п/о	2 г/м <sup>2</sup> п/о	2 г/м <sup>2</sup> п/о

Примітка: в/в – внутрішньовенне введення, п/о – пероральний прийом.

#### Діти

Сечовипускання у дітей відбувається взагалі частіше, ніж у дорослих, тому може знадобитися скорочення інтервалів між введенням доз та/або збільшення кількості окремих доз.

#### Люди похилого віку

Специфічна інформація не доступна. У клінічних дослідженнях, що включали пацієнтів віком старше 65 років, не повідомлялось про жодні побічні реакції, специфічні для цієї вікової групи.

#### Побічні реакції.

Через те, що Уромітексан<sup>®</sup> застосовують у хіміотерапії в комбінації з оксазафосфоридами чи оксазафосфорин-вмісними комбінаціями, часто буває важко відрізнити побічні реакції, що можуть бути наслідком терапії Уромітексаном<sup>®</sup> від тих, що спричинені цитотоксичними речовинами, що вводяться одночасно.

Побічні ефекти, про які часто повідомлялось у клінічних дослідженнях та/або спонтанних звітах – це нудота, блювання, здуття, діарея, констипація, коліки (наприклад, абдомінальний біль), анорексія, грипоподібні реакції, гарячка, озноб, припливи, кашель, фарингіт, запаморочення, сонливість, депресія, дратівливість, головний біль, біль у спині, артралгія. Деякі інші побічні ефекти, про які часто повідомляється, наприклад, лейкопенія, гранулоцитопенія, анемія, алопеція, і пневмонія, ймовірно, не пов'язані з введенням Уромітексану<sup>®</sup> і повинні розглядатися як побічні реакції цитотоксичних препаратів, що вводяться одночасно.

**Частота розвитку побічних реакцій**

*Інфекції та зараження:* часто – фарингіт.

*Розлади крові і лімфатичної системи:* дуже рідко – тромбоцитопенія внаслідок реакції гіперчутливості.

*Розлади імунної системи:* дуже рідко – реакції гіперчутливості, анафілактоїдні реакції.

*Розлади метаболізму і харчування:* часто – анорексія.

*Розлади нервової системи:* часто – запаморочення, сонливість, головний біль, іноді – депресія, дратівливість.

*Розлади очей:* дуже рідко – кон'юнктивіт.

*Серцеві розлади:* дуже рідко – підйом сегменту ST, тахікардія.

*Судинні розлади:* часто – припливи, дуже рідко – циркуляторні реакції, артеріальна гіпотензія або гіпертензія.

*Розлади дихання:* часто – кашель, дуже рідко – тахіпноє.

*Шлунково-кишкові розлади:* часто – нудота, блювання, діарея, констипація, коліки, абдомінальний біль, здуття.

*Розлади шкіри і підшкірних тканин:* дуже рідко – висипання, свербіж, почервоніння, кропив'янка, синдром Лайєла, синдром Стівенса-Джонсона, уртикарний набряк, місцевий набряк тканин.

*Кістково-м'язові розлади і розлади з'єднувальних тканин:* часто – артралгія, біль у спині, дуже рідко – міалгія, біль у кінцівках і суглобах.

*Загальні розлади і стан ділянки введення:* часто – гарячка, озноб, грипоподібні реакції, рідко – подразнення вени на ділянці введення, дуже рідко – слабкість, реакції слизових, знесилення, виснаження.

*Лабораторні показники:* дуже рідко – зниження числа тромбоцитів, зростання швидкості дихання, зростання показників певних тестів функції печінки, зростання рівня трансаміназ.

**Передозування.**

*Симптоми.* У здорових добровольців не було виявлено жодних ознак основних токсичних побічних ефектів після болюсного одноразового введення 70 мг/кг месни.

*Лікування.* Специфічний антидот месни невідомий. Терапія симптоматична.

**Застосування в період вагітності або годування груддю.**

Вагітність і період годування груддю є протипоказаннями для цитостатичного лікування, тому застосування месни за цих обставин також небажане.

Якщо окрема пацієнтка отримує терапію оксазафосфоридами під час вагітності, їй також необхідно вводити месну. Матері не повинні годувати груддю під час лікування цими препаратами.

**Діти.**

Сечовипускання у дітей відбувається взагалі частіше, ніж у дорослих, тому може знадобитися скорочення інтервалів між введенням доз та/або збільшення кількості окремих доз.

**Особливості застосування.**

Повідомлялося про підвищення частоти розвитку псевдоалергічних реакцій у пацієнтів з аутоімунними розладами порівняно з онкологічними пацієнтами. Спостерігались реакції з боку шкіри і слизових мембран (свербіж, висипання, уртикарія, екзантема, енантема), оборотне підвищення рівня трансаміназ, а також неспецифічні загальні симптоми, такі як гарячка, втома, нудота і блювання. У рідкісних випадках спостерігались циркуляторні реакції, такі як артеріальна гіпотензія і тахікардія. Таким чином, запобігання уротоксичності за допомогою месни може призначатись лише після обстеження і ретельної оцінки ризиків і користі.

Лікування месною може спричинити хибно позитивні реакції тестових смужок на кетонові тіла

(наприклад, тест Ротера, тестові смужки з реактивом N-Multistix), а також хибно позитивні і хибно негативні реакції тестових смужок на еритроцити у сечі. Кольорова реакція на кетони швидше червоно-пурпурна, ніж пурпурна і мало стабільна, вона зникає одразу ж після додавання крижаної оцтової кислоти. Для точного визначення присутності еритроцитів у сечі рекомендується проводити мікроскопію сечі.

У пацієнтів, які скаржаться на нудоту, пероральний прийом месни слід замінити на внутрішньовенне введення.

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

Невідома.

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

Месна не впливає на системні ефекти оксазафосфоринів. У клінічних дослідженнях було доведено, що передозування месни не зменшує гостру токсичність, підгостру токсичність, лейкоцитарну активність і імуносупресивну ефективність оксазафосфоринів. Дослідження іфосфаміду і циклофосфаміду на тваринах з різними пухлинами також довели, що месна не впливає на їхню антинеопластичну активність.

Месна також не впливає на антинеопластичну ефективність інших цитостатиків (наприклад, адриаміцину, BCNU, метотрексату, вінкристину), ані на терапевтичний ефект інших ліків, а також глікозидів наперстянки.

Їжа не впливає на абсорбцію і виведення месни з сечею.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.* Месна – це антидот, що дає можливість надійно запобігти уротоксичним побічним ефектам, пов'язаним з агресивною протираковою хіміотерапією із застосуванням оксазафосфоринових цитостатиків. Обширні та всебічні фармакологічні і токсикологічні дослідження довели, що месна не має власної фармакодинаміки і є низькотоксичною. Фармакологічна і токсикологічна інертність месни при систематичному введенні, а також її чудовий детоксикуючий ефект на сечовивідні шляхи і сечовий міхур є наслідком природи її фармакокінетики.

*Фармакокінетика.* Месна – це вільний тіол, що легко і швидко трансформується у свій єдиний метаболіт месна-дисульфід (димесну) шляхом самоокиснення. Димесна залишається у внутрішньосудинному просторі і швидко переноситься до нирок.

У епітелії ниркових каналців димесна знову відновлюється до вільної тіольної сполуки, що здатна хімічно реагувати у сечі з токсичними метаболітами оксазафосфоринів.

Виведення (майже повністю нирками) починається одразу після введення. Виведення у формі вільної тіольної сполуки (месни) відбувається протягом перших 4 год після введення одноразової дози, після цього месна майже повністю виводиться у вигляді дисульфіду (димесни). Виведення нирками майже завершується приблизно через 8 год.

Майже 30% внутрішньовенної дози доступно у сечі у вигляді вільного тіолу (месни).

***Фармацевтичні характеристики.***

***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 – зелене).

***Термін придатності.*** 5 років.

